

XXVIII

Actualización en

**Ginecología y
Obstetricia**



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

XXVIII Actualización en
**Ginecología y
Obstetricia**



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

XXVIII Actualización en **Ginecología y Obstetricia**



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**
Facultad de Medicina

© Universidad de Antioquia

Edición N° 28: Marzo 2020 / Medellín

Periodicidad anual

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

PBX: 219 25 15

Correo electrónico: obstetriciayginecologia@udea.edu.co

Centro de Extensión

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

PBX: 219 6940

Correo electrónico: cemedicina@udea.edu.co

Edición

Gloria Elsy Nanclares Quintero

Sandra María Vélez Cuervo

Diagramación y terminación

Larry Morales Núñez

Comité Organizador

XXVIII Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia

Sandra María Vélez Cuervo - Jefe de Departamento

Paula Andrea Vargas Pulgarín – Residente programa de Ginecología y Obstetricia

Luisa Fernanda Muñoz Fernández– Profesora Departamento de Ginecología y Obstetricia

Jesús Velásquez Penagos – Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia

Liliana Gallego Vélez – Profesora Departamento de Ginecología y Obstetricia

Hecho en Colombia / Made in Colombia

Prohibida la reproducción sin autorización de la Universidad de Antioquia

ISSN: en trámite

El contenido de la obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia



Prólogo

“Los analfabetos del siglo XXI no serán aquellos que no sepan leer y escribir, sino aquellos que no sepan aprender, desaprender y volver a aprender.”

Alvin Toffler

Con inmensa satisfacción presentamos el texto del XVIII Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia, evento que año tras año, se desarrolla con la participación de profesionales cuyo objetivo primordial es y será siempre la salud de la mujer.

La globalización, los avances científicos y el desarrollo del conocimiento han convertido la actualización en una necesidad imperiosa que las Universidades deben atender oportunamente, y con mayor razón, cuando se trata de garantizar la salud sexual y reproductiva femenina.

Bien sabemos que la educación es una secuencia que no termina y permanece a lo largo de la vida; el aprendizaje de cualquier área del saber es infinito y es fundamental para el avance de la humanidad. Si tenemos en cuenta los nuevos retos médicos y sociales y la desbordante cantidad de información publicada en la literatura médica, la educación continuada es una respuesta acertada para aquellos profesionales de la salud, que desean mejorar y profundizar permanentemente su saber, lo cual repercutirá de manera directa en un manejo más acertado de la situación particular de cada paciente.

Este curso, por tanto, quiere ser una contribución para que los médicos generales y especialistas tengan un canal de acceso a conocimientos nuevos y relevantes que los capaciten para enfrentar los desafíos en la atención integral de nuestras mujeres. Agradecemos a todos aquellos que han aportado sus saberes para hacer realidad tanto el Congreso como la redacción de este texto. Gracias a la Universidad de Antioquia, a la Facultad de Medicina, a nuestros profesores, a toda la comunidad académica, a las secretarías del departamento, a la Oficina de Comunicaciones y al Centro de Extensión de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Gracias a todas las personas de nuestro entorno familiar y a nuestros amigos que nos apoyan y entienden la dedicación, casi de tiempo completo, a nuestra profesión.

Nuestro deseo es que este texto sirva de referente en el desempeño de la labor médica, una forma de recordar que cada día debemos estar dispuestos a enriquecer nuestros conocimientos para ponerlos al servicio de nuestra sociedad y procurar nuestro crecimiento profesional.

Samara Guzmán Ibarra
Residente de Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia.

Tabla de Contenido

Capítulo 1. Enfermedad pélvica inflamatoria: un problema de salud pública	8
Capítulo 2. Hemorragia uterina anormal en la adolescente	17
Capítulo 3. Candiadiasis vulvovaginal recurrente	26
Capítulo 4. Condilomatosis: diagnóstico y tratamiento	36
Capítulo 5. Virus del papiloma humano y su vacuna una mirada clínica.....	49
Capítulo 6. Patología mamaria en la consulta médica general: guía rápida	55
Capítulo 7. Hiperandrogenismo o estados de exceso de andrógenos.....	63
Capítulo 8. Diversidad de género. Cuidado de las personas transgénero en la consulta médica de hoy	71
Capítulo 9. Actualización sobre temas de interés en endometriosis	82
Capítulo 10. Anticoncepción en la perimenopausia	102
Capítulo 11. Estreptococo del grupo B durante el embarazo	108
Capítulo 12. Complicaciones urológicas en el embarazo	113
Capítulo 13. Manejo médico del aborto	121
Capítulo 14. Tratamiento farmacológico de la diabetes durante la gestación...	130
Capítulo 15. Sepsis puerperal: de la prevención al tratamiento.....	143
Capítulo 16. Seguimiento del embarazo múltiple.....	154
Capítulo 17. Hemorragia posparto primaria: aspectos recientes acerca de los medicamentos y terapia transfusional	166
Capítulo 18. Tromboprofilaxis durante la gestación y el puerperio.....	174
Capítulo 19. Perspectiva de la morbilidad materna extrema en antioquia	186
Capítulo 20. Salud mental materno perinatal.....	195

Capítulo 1

Enfermedad pélvica inflamatoria: un problema de salud pública

Carolina Álvarez Mesa

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Docente Universidad de Antioquia

Introducción

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) es una infección polimicrobiana y ascendente del tracto reproductivo superior femenino, que incluye la endometritis, la salpingitis, el absceso tubo-ovárico y la pelviperitonitis. (1,2)

Es una causa común de morbilidad y representa 1 de cada 60 consultas de medicina general en mujeres menores de 45 años, (1) además, constituye un problema de salud pública por los costos directos e indirectos que provoca debido a sus manifestaciones clínicas y sus secuelas. (3)

Etiología

La enfermedad aguda (menos de 30 días de duración), es causada por el ascenso de bacterias del cérvix y la vagina. Más del 85 % de infecciones se deben a patógenos transmitidos sexualmente especialmente *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamidia trachomatis*, y 15 % a microorganismos entéricos o respiratorios que colonizan el tracto genital inferior. La enfermedad subclínica parece tener las mismas causas, pero ser 2 veces más común.

La EPI crónica generalmente está asociada a infección crónica por *Mycobacterium tuberculosis* o *Actinomyces*. (4)

Estudios recientes sugieren que la proporción de casos de EPI atribuidos a *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* están disminuyendo; de las mujeres diagnosticadas, menos del 50 % tienen pruebas positivas para estos microorganismos, mientras que microorganismos que comprometen la flora vaginal como anaerobios, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, bacilos entéricos gramnegativos y *Streptococcus agalactiae* han sido asociados con EPI. Además, Citomegalovirus, *M. hominis*, *U. urealyticum*, y *M. genitalium* también se han asociado en algunos casos. Nuevos datos sugieren que *Mycoplasma genitalium* puede cumplir un rol importante en la patogénesis de la enfermedad y asociarse a síntomas más leves. (2)

Los factores que determinan cuáles infecciones cervicales van a ascender en tracto genital superior, no están bien establecidos, pero algunos datos de estudios prospectivos, sugieren que el 15 % de infecciones por clamidia no tratadas progresan a EPI clínica. Las relaciones sexuales y la menstruación retrógrada podrían ser factores importantes en la fisiopatología. (4)

Epidemiología

Su incidencia es difícil de precisar, ya que las formas subclínicas son subdiagnosticadas, pero es sabido que se trata de una entidad frecuente. (4) En Estados Unidos, 800.000 mujeres son diagnosticadas con EPI cada año, sin embargo, se calculan que pueden ser más de un millón si se tuvieran en cuenta los casos que no se diagnostican. (5)

Así mismo, la infección por *C. trachomatis* que es uno de los microorganismos causales más importantes tiene una alta prevalencia, se calcularon 130 millones de infecciones alrededor del mundo en el año 2012. Además, se estima que entre el 10 % y el 30 % de las mujeres experimentan uno o más episodios en su vida, sin embargo, el 70 % de las infecciones son asintomáticas. (6)

En Colombia, la infección por *C. trachomatis* es considerada la infección de transmisión sexual más frecuente, con una prevalencia en orina del 2 % en mujeres asintomáticas de bajo riesgo, y del 7 % al 9,8 % en el cérvix en la población general con sintomatología del tracto genital inferior. (1)

La EPI es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas y en las adolescentes, quienes presentan un riesgo relativo 3 veces mayor. Esta alta prevalencia en este grupo de edad puede deberse a mayores conductas de riesgo, incluyendo número de parejas sexuales, mayor frecuencia de nuevas parejas, y relaciones sexuales sin preservativo. (4)

El antecedente de EPI también se considera un factor predisponente para nuevos episodios, tanto por la persistencia de los factores de riesgo como por pareja no tratada. Los métodos anticonceptivos de barrera y los hormonales (por la

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

modificación que provocan en el moco cervical), actúan como factores protectores. (3)

Diagnóstico

Se considera que la enfermedad pélvica inflamatoria es una entidad compleja y difícil de diagnosticar, debido a la falta de especificidad de sus síntomas y signos, además, muchas mujeres pueden cursar con enfermedad subclínica, lo cual impide realizar tratamientos. Hay evidencia de que retrasar el diagnóstico y por ello el tratamiento, supone aumentar el riesgo de secuelas tales como infertilidad, embarazo ectópico, y dolor pélvico, las cuales pueden tener costos significativos en el cuidado de la salud. (1,5)

La EPI tiene un amplio rango de manifestaciones clínicas que van desde la forma asintomática, pasando por síntomas leves hasta la enfermedad aguda grave que puede poner en riesgo la vida de la paciente. Es muy importante tener un umbral bajo diagnóstico, que permita realizar tratamientos oportunos y prevenir complicaciones. (1)

En un estudio que evaluó pacientes con infertilidad sin historia de EPI, 60 % de las pacientes reportaron haber consultado por dolor pélvico, sugiriendo que muchos casos de EPI no son diagnosticados. (4)

Síntomas

El síntoma más importante para el diagnóstico es la sensibilidad pélvica, la cual tiene una alta sensibilidad (mayor al 95 %), pero muy pobre especificidad. Los hallazgos de infección del tracto genital inferior como flujo mucopurulento a través del cérvix, friabilidad cervical o aumento en el número de leucocitos en la secreción vaginal, aumentan la especificidad. (4)

Generalmente las pacientes con enfermedad aguda consultan por dolor pélvico de inicio súbito, de intensidad variable y que puede estar asociado a la menstruación. Otros síntomas asociados son el flujo vaginal anormal, el sangrado intermenstrual o poscoital, la dispareunia o la disuria.

Algunas mujeres pueden presentar fiebre, sin embargo, las manifestaciones sistémicas no son tan frecuentes. (4)

Hallazgos clínicos

En la evaluación clínica con el tacto bimanual, es característico que la paciente presente dolor importante a la movilización del cérvix, sensibilidad en los anexos, o a la compresión uterina. Si el dolor es predominantemente unilateral, deberá sospecharse la existencia de un absceso a ese nivel.

Criterios diagnósticos

Según la Guía Colombiana de Práctica Clínica de Infecciones de Transmisión Sexual publicada en 2013, el diagnóstico de EPI se hará ante la presencia de dolor abdominal bajo o dolor a la palpación de los anexos o dolor a la movilización del cérvix y al menos uno de los siguientes criterios: secreción endocervical purulenta, flujo vaginal o dolor abdominal de rebote y temperatura corporal mayor o igual a 38° C. En caso de disponer de hemograma se podrá tener como criterio un recuento leucocitario mayor a 10.500, o conteo de neutrófilos mayor a 80 %. (1) El Centro de Control y Prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) también incluye el aumento de la proteína C reactiva (PCR), el aumento de la velocidad de sedimentación globular, la presencia de abundantes leucocitos en el examen de flujo y pruebas positivas para *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o ambas. (2)

Desafortunadamente el diagnóstico clínico de EPI es impreciso. Aunque la laparoscopia ha sido considerada el estándar para el diagnóstico, tiene alta variabilidad interobservador, y puede no detectar endometritis o inflamación tubárica inicial. Además, es un procedimiento invasivo y no disponible en muchos sitios. Tampoco se realiza de rutina en pacientes con síntomas leves o moderados. (4)

La biopsia de endometrio también es invasiva, además, requiere lectura por patólogo lo que puede llevar a diagnósticos tardíos.

La ecografía transvaginal y la resonancia magnética pueden evidenciar líquido en las trompas y son altamente específicas para salpingitis; sin embargo, la resonancia es costosa y no está disponible en muchos sitios. (4)

La guía colombiana no recomienda el uso rutinario de la laparoscopia, el ultrasonido vaginal, la tomografía computarizada o la resonancia nuclear magnética en el diagnóstico de la EPI. Pero considera que la ecografía transvaginal puede ser útil para el diagnóstico del absceso tubo-ovárico y que además, podría ser útil para diferenciar la EPI de la apendicitis aguda en una minoría de casos, sin embargo, no hay suficiente evidencia para soportar su uso rutinario. (1)

Algunas guías sugieren que a toda paciente con EPI se le deben realizar pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, pues si estas son positivas, la posibilidad de que se trate de una EPI aumenta considerablemente. Sin embargo, estas no están disponibles en nuestro medio, y a pesar de que nuestra guía recomienda el uso de pruebas rápidas en pacientes con al menos uno de los comportamientos de riesgo (uso irregular de condón, relaciones sexuales casuales, múltiples compañeros sexuales en los últimos seis meses, sexo anal, relaciones sexuales bajo el efecto de alcohol o drogas alucinógenas); estas pruebas tampoco se encuentran ampliamente disponibles. (1,4)

El flujo vaginal también debe ser evaluado, especialmente para identificar el aumento de leucocitos y la presencia de vaginosis bacteriana, (1) asimismo, cuando se sospeche EPI, se recomienda solicitar estudios serológicos para descartar otras enfermedades de transmisión sexual como sífilis, VIH y VHB. (3)

Diagnóstico diferencial

Debe descartarse siempre otras causas de dolor que puedan poner en riesgo la vida de la paciente como: el embarazo ectópico y la apendicitis. Evaluar también otras causas ginecológicas como la endometriosis severa, quiste de ovario complicado con ruptura o torsión, dismenorrea y ovulación

dolorosa; además, tener en cuenta causas gastrointestinales como gastroenteritis, síndrome de colon irritable, diverticulitis, y urológicas como cistitis y pielonefritis. (1,4)

Clasificación

La guía colombiana propone la siguiente clasificación para la EPI:

Grado I

No complicada, sin masa (salpingitis, limitada a trompas y ovarios). Con o sin signos de irritación peritoneal.

Grado II

Complicada (masa o absceso involucrando trompas y/o ovarios). Con o sin signos de irritación peritoneal.

Grado III severa

Diseminada a estructuras extrapélvicas (absceso tubo-ovárico roto o pelviperitonitis) o con respuesta sistémica severa.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico presuntivo, porque la prevención de secuelas a largo plazo depende de la temprana administración de antibióticos apropiados. En la selección del tratamiento debe tenerse en cuenta disponibilidad, costo y aceptación del paciente. (4)

El tratamiento es empírico e incluye una combinación de antibióticos de amplio espectro, debe cubrir *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* que son los gérmenes más frecuentes. La necesidad de cubrir anaerobios no ha sido establecida definitivamente en los ensayos clínicos, pero teniendo en cuenta que la vaginosis bacteriana es frecuentemente encontrada en estas pacientes, algunos autores lo recomiendan, incluida la guía colombiana. (1,2)

La mayoría de *Mycoplasma genitalium* es resistente a doxiciclina y aunque es sensible a la moxifloxacina, esta no se recomienda pues el gonococo ha adquirido importante resistencia a las quinolonas. La sustitución de doxiciclina por

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

azitromicina cubre el micoplasma y simplifica la dosis. (4)

Muchos regímenes de tratamientos orales y venosos han sido efectivos para la mejoría clínica y la cura microbiológica, sin embargo, un número limitado de investigaciones ha comparado estos regímenes para evaluar la eliminación de la infección en endometrio y trompas, o determinar la incidencia de complicaciones a largo plazo. El tratamiento óptimo y los resultados a largo plazo de pacientes con enfermedad subclínica tampoco se conoce. (2,5)

El siguiente es el esquema recomendado por la Guía colombiana para el tratamiento ambulatorio de la EPI:

- Ceftriaxona intramuscular de 500 mg dosis única, más azitromicina 1g vía oral por semana durante dos semanas más metronidazol 500 mg vía oral cada 12 horas durante 14 días.

Las quinolonas deben evitarse como tratamiento de primera línea en el tratamiento de EPI debido al incremento de la resistencia a esta familia de antibióticos en Colombia. El metronidazol puede ser discontinuado en aquellas mujeres con EPI leve o moderada que no puedan tolerarlo, ya que su uso proporciona una eficacia adicional incierta en este grupo de pacientes. (1)

En la actualidad no se dispone de ensayos clínicos controlados que soporten el uso de cefalosporinas orales (más que parenterales) como parte de los esquemas de tratamiento. Los niveles tisulares de los antibióticos son probablemente más bajos con la administración oral. (1)

En paciente usuaria de DIU, solo será necesario retirarlo si no existe mejoría clínica en las primeras 72 horas y en esos casos es conveniente solicitar cultivo microbiológico del mismo, teniendo en cuenta que existe asociación entre Actinomyces y DIU, germen que suele ocasionar cuadros graves de salpingitis y abscesos tuboováricos. (3,4) Es limitada la evidencia de ensayos clínicos sobre la indicación de retirar o no el DIU en mujeres que presentan EPI, se considera que el retiro del DIU podría estar asociado con

mejores resultados a corto plazo, pero la decisión del retiro debe ser balanceada con el riesgo de embarazo en aquellas pacientes que hayan tenido relaciones sexuales desprotegidas en los 7 días previos. (1)

El estudio PEACH (The Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health) realizado entre 1996 y 1999, es el ensayo clínico aleatorizado más importante y ha valorado el tratamiento de la EPI en los Estados Unidos, mostró que la tasa de respuesta clínica y de secuelas a largo plazo de tratamientos intrahospitalarios y ambulatorios eran similares en enfermedades leves y moderadas. Concluyó entonces este estudio, que si el tratamiento es el correcto el índice de complicaciones es independiente de la vía de administración utilizada. (7)

Las indicaciones de hospitalización según diferentes guías son las siguientes:

- Embarazo
- Enfermedad clínicamente severa
- Incapacidad para tomar tratamiento oral
- Absceso tubo-ovárico
- No se pueda excluir una emergencia quirúrgica
- Falla al tratamiento oral
- No disponibilidad del esquema terapéutico recomendado

El tratamiento hospitalario debe basarse en terapia endovenosa, que debe ser continuada hasta 24 horas después que la paciente experimente mejoría clínica, posteriormente se continuará con terapia oral. Se utilizará como primera opción:

- Clindamicina 600 mg Intravenosa cada 6 horas más Gentamicina intravenosa con una dosis de carga de 2 mg/kg peso, seguido de una única dosis diaria de 7 mg/kg peso. Posteriormente continuar con Clindamicina 300 mg vía oral cada 6 horas hasta completar 14 días (1).

En caso de no disponer de Clindamicina o Gentamicina, se utilizará segunda opción:

- Ceftriaxona 2 g/día por infusión intravenosa, seguido de doxiciclina oral 100 mg dos veces al día por 14 días, más Metronidazol por vía oral 400 mg dos veces al día por 14 días. (1)

Es esencial una valoración rápida y un tratamiento oportuno de las parejas sexuales, si la pareja no puede asistir a la institución de salud, su tratamiento debe ser prescrito a la paciente. La guía colombiana recomienda que se les ofrezca tratamiento sintomático con Azitromicina 1 g vía oral dosis única más Cefixime 400 mg vía oral dosis única, a las parejas de los últimos 60 días. (1)

Para minimizar la transmisión de la enfermedad, deben darse instrucciones sobre abstinencia sexual hasta terminar el tratamiento y cuando la pareja se haya tratado.

Complicaciones

Complicaciones agudas

Incluyen el absceso tubo-ovárico y el Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis.

Absceso tubo-ovárico. Requiere tratamiento intrahospitalario con terapia antibiótica y procedimientos adicionales diagnósticos y terapéuticos, como el drenaje percutáneo.

Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. Es una complicación que puede estar presente hasta en un 14 % de los casos de pacientes con EPI, aunque su frecuencia es mayor en adolescentes. Se trata de una inflamación de la cápsula hepática o perihepatitis, asociada a la infección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Se caracteriza por la presencia de dolor pleurítico en el cuadrante superior derecho en una paciente con síntomas de EPI, además de fiebre, náuseas, vómito, entre otros. Su tratamiento está orientado a la administración de terapia antibiótica, si bien puede tratarse de forma ambulatoria, se debe considerar el manejo intrahospitalario en pacientes adolescentes, embarazadas, inmunosuprimidas, pacientes con síntomas severos, de difícil seguimiento o sin respuesta a la terapia

oral.

En un estudio realizado en Corea en el cual revisaron historias clínicas de 1.422 mujeres diagnosticadas con EPI entre 2001 y 2011, comparando aquellas que tenían infección comprobada por clamidia y las que no. Encontraron que las pacientes con clamidia eran más jóvenes, tuvieron más absceso tubo-ovárico, perihepatitis y riesgo de cirugía. Los autores consideran que la infección por clamidia genera más irritación peritoneal que otros gérmenes. (9)

Complicaciones a largo plazo

Como se ha mencionado a lo largo del artículo, la EPI está asociada a complicaciones a largo plazo como la infertilidad, el embarazo ectópico y el dolor pélvico crónico, los cuales son considerados problemas de salud pública. La evidencia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico para prevenir complicaciones de la EPI a largo plazo es actualmente limitada. (4)

Según el estudio PEACH, siete años después del diagnóstico de EPI, 21,3 % de las pacientes tuvieron recurrencias, 19% desarrollaron infertilidad y 42,7% reportó tener dolor pélvico crónico. *C. trachomatis* fue la bacteria más asociada con daño tubárico. (5) La infertilidad se produce principalmente en las mujeres con EPI que desarrollan salpingitis y estas además tienen más riesgo de embarazo ectópico.

Algunos estudios sugieren que las tasas de complicaciones a largo plazo sean mucho más frecuentes en países en vía de desarrollo, uno de los estudios por ejemplo reportó que en Estados Unidos el factor tubárico afecta el 14 % de las parejas que consultan por infertilidad, mientras que en África Sahariana representa el 65 % - 85 %. (4)

Los episodios repetidos de EPI empeoran los resultados reproductivos. Algunos autores han considerado que quizás el daño inducido por la infección a las trompas de Falopio ya haya ocurrido para el momento en que se administra el tratamiento por primera vez. Esta observación, junto con la frecuente aparición de enfermedad inflamatoria pélvica

subclínica, ha resaltado la importancia de reconocer la prevención de la enfermedad inflamatoria pélvica como una prioridad principal de salud pública. (4)

Prevención

La medida más importante de salud pública para la prevención de enfermedad pélvica inflamatoria es la prevención y el control de las infecciones de transmisión sexual, ocasionadas por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Muchos países desarrollados han implementado programas para tamizar y tratar mujeres asintomáticas con infección por clamidia, basados en estudios que indican que tamizar y tratar la infección cervical por clamidia puede reducir en aproximadamente 30 % - 50 % el riesgo de EPI a un año. Sin embargo, no hay evidencia científica de calidad que demuestre que esta medida reduzca la enfermedad y aún es controversial. (10)

El estudio NECCST que evaluó pacientes con prueba positiva para clamidia a 8 años, evidenció que la infección por clamidia aumenta el riesgo de EPI y de infertilidad tubárica especialmente en las mujeres menores de 20 años, aun cuando la infección fue tratada. (8)

Una revisión de Cochrane realizada en 2016, concluyó que había una evidencia de moderada calidad sobre la detección y el tratamiento tempranos para la infección por clamidia para reducir la EPI en pacientes con riesgo basal, por tanto, se requiere la realización de futuros estudios multicéntricos aleatorizados para determinar sus efectos en prevención de EPI. (12)

El CDC y otras organizaciones recomiendan tamización anual para clamidia en mujeres sexualmente activas menores de 25 años y las mayores que tengan factores de riesgo para adquirir la infección como tener múltiples parejas sexuales. Estos grupos también recomiendan realizar pruebas para gonococo en mujeres con alto riesgo para adquirir la infección.

Ante la falta de evidencia al respecto, otros países como Francia, utilizan otras estrategias para el control de la infección por *C. trachomatis* que incluye la educación sexual,

campañas de sensibilización, promoción de condones y la tamización a poblaciones de riesgo. (10)

En la guía colombiana también se hace especial énfasis a la educación como pilar para reducir las infecciones de transmisión sexual.

A la fecha, han sido publicados tres artículos que investigaron cómo la tamización y el tratamiento temprano podrían reducir la incidencia de EPI en mujeres jóvenes en un periodo de 12 meses.

El estudio más reciente y metodológicamente sólido, el ensayo de prevención de infección pélvica (POPI) realizado en Inglaterra, arrojó resultados no concluyentes. Sin embargo, llamó la atención que la mayoría de casos de EPI ocurrieron en mujeres con prueba negativa para *C. trachomatis*. Los autores sugieren, por tanto, que las políticas deben enfocarse en las mujeres de alto riesgo, como aquellas con nueva pareja sexual o historia reciente de infección por clamidia. (11)

Las características clave de la historia natural de la infección por Clamidia (es decir, la tasa y el momento de la progresión de la infección del tracto genital inferior a EPI), no están suficientemente documentadas. Por lo tanto, se considera que se requieren estimaciones precisas de estas características para anticipar mejor el beneficio de la detección temprana y sistemática de la infección. Las variaciones en la respuesta inmune en los diferentes individuos, podría explicar por qué algunas mujeres desarrollan complicaciones como EPI luego de infección por clamidia y otras no. (10)

Actualmente se está desarrollando un estudio en Francia (i-Predict) cuyo principal objetivo es determinar si la tamización temprana y el tratamiento de la infección genital por clamidia en mujeres jóvenes (< 25 años) en este país, reduce la incidencia acumulada de EPI durante 24 meses.

El seguimiento culmina en 2021.

En países en vía de desarrollo donde se cree las tasas de EPI son más altas, generalmente no se realizan programas de prevención basados en la tamización, sino que se hace un manejo sindrómico de las infecciones de transmisión sexual sin pruebas diagnósticas, este es el caso de Colombia. (4) Teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones por clamidia y gonococo son asintomáticas, se considera que se están pasando por alto una cantidad importante de estas infecciones. (4)

La prevención de la recurrencia es una prioridad en salud pública, puesto que está bien establecido, que pacientes con recurrencias tienen mayor riesgo de secuelas.

Usando datos del estudio PEACH, Trend y cols., encontraron que mujeres con recurrencias reportaron 2 veces más infertilidad y 4 veces más dolor pélvico crónico, además, mostraron que el uso persistente del condón durante el seguimiento se asoció con una reducción importante en las recurrencias de la enfermedad, así como también del dolor pélvico crónico y de la infertilidad. (5)

Otro problema para lograr reducir la enfermedad pélvica inflamatoria y sus secuelas es la poca adherencia que se tiene por parte del personal de salud a guías y protocolos. Un estudio en Estados Unidos evaluó la adherencia a las guías del CDC entre 2000 y 2009 en un Hospital con 704.882 pacientes entre los 14 y 21 años de edad diagnosticadas con EPI, encontrando que solo a un 37 % se le prescribieron los antibióticos adecuados según los protocolos. Aunque en Colombia no contamos con estudios al respecto, es probable que el porcentaje sea mucho mayor.

Además de la poca adherencia por parte de los médicos, aun cuando estos prescriben tratamientos acordes a guías, es poco probable que las pacientes se adhieran estrictamente a los regímenes de tratamiento prescritos. En un análisis que usó los datos del estudio PEACH, Dubar-Jacob y cols., encontraron que las pacientes tomaron solo el 70 % de la dosis de medicación prescrita. Los autores asociaron la pobre adherencia con la duración del tratamiento y la frecuencia, y sugirieron que tratamientos más cortos y menos frecuentes podrían mejorar la adherencia. Las pacientes también fueron poco adherentes al seguimiento,

solo 10 % de las adolescentes regresaron a control a las 72 horas. Dentro de las razones encontraron que no lo encontraron necesario, no tuvieron acceso a transporte, incapacidad para obtener una cita y falta de un proveedor de atención primaria. (5)

Conclusiones

La enfermedad pélvica inflamatoria es una enfermedad frecuente, compleja y de difícil diagnóstico, lo cual favorece la ocurrencia de complicaciones a largo plazo.

No hay suficiente evidencia sobre la efectividad que tiene una estrategia de tamización de infecciones cervicales para *C. trachomatis*, sin embargo, basar el diagnóstico solo en hallazgos clínicos, así sea con un bajo umbral, deja sin tratamiento una gran cantidad de infecciones.

Mientras exista mayor evidencia de posibles estrategias de prevención, se debe insistir en la educación, tanto de pacientes como de personal de salud; en diagnósticos tempranos y en tratamientos oportunos y adecuados acordes a protocolos existentes.

Lecturas recomendadas

1. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Guía de Práctica Clínica para el abordaje sindrómico del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital. 2013; guía No. 16 ISBN: 978-958-57937-1-2 Bogotá. Colombia
2. Workowski KA y cols. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137
3. Baquedano L, Lamarca M, et al. Enfermedad inflamatoria pélvica: un reto en el diagnóstico y tratamiento precoz. Rev Chil Obstet Ginecol 2014; 79(2): 115 – 120
4. Brunham R, Gottlieb S, et al. Pelvic Inflammatory Disease. N Eng J Med. 2015; 372:2039-48.
5. Das B, et al. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. Infection and Drug Resistance 2016; 9: 191–197
6. Oakeshott P, et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. BMJ 2010; 340:c1642
7. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the pelvic inflammatory disease evaluation and clinical health (PEACH) randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:929-37.
8. Hoenderboom BM, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. Sex Transm Infect 2019; 95:300–306. doi:10.1136/sextrans-2018-053778
9. Park et al. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease. BMC Women's Health 2017; 17:5. DOI 10.1186/s12905-016-0356-9
10. Tamarelle et al. Early screening for Chlamydia trachomatis in young women for primary prevention of pelvic inflammatory disease (i-Predict): study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2017; 18:534
11. Oakeshott P, et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection). BMJ 2010;340:c1642 doi:10.1136/bmj.c1642
12. Low N, Redmond S, et al. Screening for genital chlamydia infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD010866. DOI: 10.1002/14651858.CD010866.pub2.

Capítulo 2

Hemorragia uterina anormal en la adolescente

Hanyia Johana Zapata Zapata

Residente de Obstetricia y Ginecología,
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Clara María Restrepo Moreno

Docente Asociada al Departamento de Obstetricia
y Ginecología

Introducción

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) la adolescencia corresponde al periodo de crecimiento y desarrollo humano que se ubica entre los 10 y los 19 años, (1) durante esta etapa de la vida, la hemorragia uterina anormal (HUA), es la patología ginecológica más frecuente y afecta entre un 12 % – 37 % de las adolescentes. (2) Se sabe que la causa más frecuente es la disfunción ovulatoria por la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisiario-ovario (HHO), sin embargo, es importante realizar una adecuada evaluación de la paciente para determinar cuándo esta situación afecta su calidad de vida, descartar otras causas y definir si requiere tratamiento.

Para comprender la HUA por inmadurez del eje HHO es indispensable recordar la fisiología del ciclo menstrual

El ciclo menstrual se da por una acción coordinada del eje HHO. El hipotálamo secreta GnRh (hormona liberadora de gonadotropinas) de manera pulsátil, y según la frecuencia y amplitud de estos pulsos se liberan FSH (hormona folículo estimulante) o LH (hormona luteinizante) a nivel de la hipófisis. El incremento en la FSH permite el reclutamiento de múltiples folículos y la subsecuente selección y crecimiento del folículo dominante en los días 5 a 7 del ciclo, impulsándolo al estadio preantral. A su vez, la FSH estimula la aromatización de los andrógenos en la granulosa para inducir la producción de estrógenos, que también estimulan el crecimiento y proliferación de dichas células; en conjunto, la FSH y los estrógenos incrementan el contenido de receptores de FSH del folículo haciéndolo más sensible a su acción. (Figura 1)

El aumento de estrógenos induce, además, la proliferación endometrial; ocurre un incremento de la inhibina B que junto con los estrógenos producen retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisiario, con lo cual se inhibe el desarrollo de los otros folículos, excepto el dominante, el cual sigue dependiendo de la FSH hasta completar su desarrollo preovulatorio.

En la fase folicular media, la FSH induce la aparición de receptores de la LH en las células de la granulosa y en la fase tardía se incrementan exponencialmente los estrógenos y la inhibina A, lo que ocasiona el aumento de hasta 10 veces los

niveles de LH, y se genera por lo tanto, mayor proliferación endometrial; por su lado los niveles de FSH se cuadruplican.

El incremento de LH es necesario para la maduración final del ovocito y el inicio de la ruptura folicular. Luego de ocurrida la ovulación se forma el cuerpo lúteo el cual es el encargado de la secreción principalmente de progesterona, pero también de estradiol e inhibina A, las cuales producen un efecto inhibitorio en la secreción de LH y FSH. El cuerpo lúteo tiene una vida limitada y, en ausencia de concepción, la caída principalmente de la progesterona da como resultado reacciones vasomotoras, de apoptosis, pérdida tisular (mecanismo en el que intervienen citoquinas y que genera la degradación de las sustancias de adhesión de la matriz extracelular) y, por último, la menstruación. Previo a esto y justo antes de la menstruación, la pérdida del cuerpo lúteo y por tanto de la retroalimentación negativa sobre la hipófisis, ocasiona el aumento de la FSH, que a su vez produce el reclutamiento de una nueva cohorte de folículos en el grupo en desarrollo para iniciar un nuevo ciclo. (3,4)

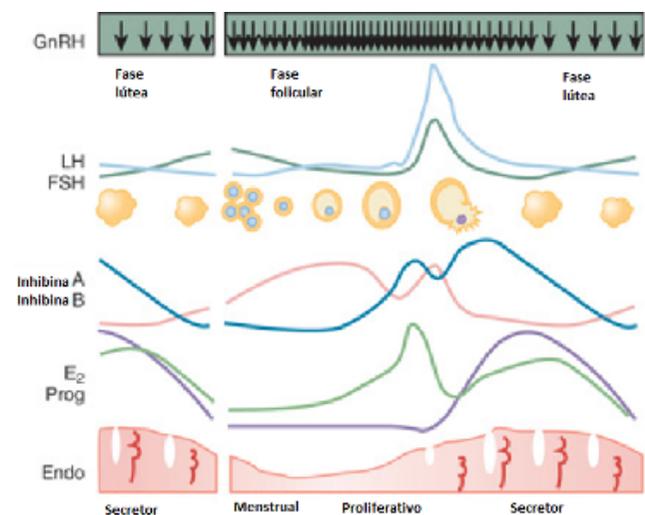


Figura 1. Dinámica hormonal, folicular y endometrial del ciclo menstrual normal desde la fase lútea tardía a través de la menstruación y el comienzo de un nuevo ciclo de desarrollo folicular, ovulación y función del cuerpo lúteo.

(FSH; verde), (LH; azul claro) estradiol (E₂; verde claro), inhibina B (rosa) e inhibina A (azul); progesterona (Prog; púrpura), endometrio (Endo).

Fuente: Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Hall, Janet E. December 31, 2018. Páginas 149-166.e5. © 2018.

La menarquia generalmente ocurre 2 a 3 años posteriores al inicio de la telarca, entre los 12 - 13 años en promedio. (5) Los ciclos menstruales inicialmente son más largos y se acortan progresivamente, oscilando entre 21 y 45 días con 2 a 7 días de sangrado menstrual, para la mayoría de las adolescentes, a los 3 años después de la menarquia, los ciclos menstruales son similares a las de las adultas: entre 21 y 35 días de duración. La mediana de pérdida de sangre durante cada periodo menstrual es de 30 mL y el límite superior de la normalidad es de 80 mL. (2,6)

El eje HHO requiere para su maduración, aproximadamente entre 6 meses a 3 años antes de que se establezcan los ciclos ovulatorios regulares. (6,7) Dentro del primer año siguiente a la menarquia hasta el 85% de los ciclos puede ser anovulatorios. (8)

Para que se den ciclos menstruales regulares, se requiere que la liberación pulsátil de GnRH se mantenga dentro de un intervalo crítico de frecuencia y amplitud. Pero, durante la pubertad, la actividad del núcleo arqueado en el hipotálamo comienza con una baja frecuencia de liberación de GnRH, pasando por un proceso de una inactividad relativa, hasta la activación nocturna y el patrón pulsátil completo de la adulta. Este proceso de maduración requiere del efecto de diversas hormonas y neurotransmisores moduladores, asociado a cambios progresivos de la FSH y la LH.

A su vez, la liberación ovárica de esteroides es también pulsátil, coordinada con los pulsos de FSH, el principal elemento estimulador de la esteroidogénesis ovárica. Debido a la errática pulsatilidad, no se alcanzan a producir niveles adecuados de gonadotropinas, no ocurrirá ovulación y, por tanto, no se presentará la caída de las hormonas ováricas ni el sangrado menstrual secundario; sin embargo, el estímulo constante de los estrógenos sobre el endometrio ocasiona el engrosamiento excesivo del mismo y en cualquier momento, este se desprende dando lugar a un sangrado abundante, prolongado, con intervalos de varios meses. (5,8)

Etiología

Según el sistema de clasificación FIGO 2011 (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), la HUA se refiere a toda desviación en el sangrado uterino normal (volumen, frecuencia, regularidad y duración).

La frecuencia de HUA en adolescentes es de 12% – 37 %. Casi el 95% de las adolescentes sanas que se presentan con HUA son diagnosticadas con disfunción ovulatoria - anovulación, siendo la inmadurez del eje HHO, la causa más común. Aunque no se requieren paraclínicos para confirmar la anovulación o la inmadurez del eje, es un diagnóstico de exclusión. (2) En la figura 2 se mencionan los diagnósticos diferenciales según su origen.

Cerebrales	Inmadurez del eje *Hipotalámica o funcional *Enfermedades crónicas *Lesiones del sistema nervioso central *Hiperprolactinemia (medicamentos antagonistas de dopamina). *Disfunción tiroidea
Ováricas	*Disfunción ovulatoria idiopática *Síndrome de ovario poliquístico *Insuficiencia ovárica primaria
Uterinas	Endometritis, tampones retenidos. Coagulopatías *Embarazo Pólipos, miomas, malignidad (raros en adolescentes).

Figura 2. HUA en adolescentes: sangrado abundante, prolongado y/o irregular (los marcados con asterisco también pueden manifestarse con amenorrea secundaria).

Fuente: Modificado de: Disorders of Menstruation in Adolescent Girls. Pediatric Clinics of North America. Jamieson, Mary Anne, MD. July 31, 2015. Volume 62, Issue 4. Páginas 943-961. © 2015.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Las coagulopatías (enfermedad de Von Willebrand, disfunción plaquetaria, hemofilia y trombocitopenia) representan otra causa frecuente de HUA en la adolescencia, afectando a 10,7% de estas. (8) Debe sospecharse en pacientes con menstruaciones prolongadas y / o abundantes, o aquellas con episodios graves que hayan requerido hospitalización o transfusiones (20 % - 30 % de probabilidad de trastorno de coagulación). (2,8,10)

Otros diagnósticos diferenciales de HUA en la adolescencia son: hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico (SOP), hiperprolactinemia, estrés, trastorno de la conducta alimentaria, ejercicio extremo, entre otros. (8,11)

Evaluación de la adolescente con hua

Historia clínica

Es indispensable realizar una historia clínica completa, determinar inicio del sangrado, la cantidad, duración y síntomas asociados (sugestivos de anemia, otros sitios de sangrado, por ejemplo), tratamientos previos y grado de afectación de la vida cotidiana.

En la revisión por sistemas se debe indagar por: hemorragia gingival o epistaxis, alteraciones visuales, cefalea, galactorrea, pérdida de peso, fatiga fácil, ortostatismo, síncope, hirsutismo, acné severo, cambios en la dieta, el nivel de ejercicio, estrés.

Por supuesto, deben enfatizarse los antecedentes ginecológicos: edad de la menarca, desarrollo puberal, calendario menstrual, frecuencia, duración, volumen del sangrado, dismenorrea. (6)

Para determinar con mayor objetividad el volumen (a menos que la adolescente utilice la copa menstrual), es útil referirse a tablas como la que se ilustra a continuación (tabla 1), en la cual se obtiene un puntaje alto (que corresponde a sangrado mayor a 80 mL / ciclo) si la compresa higiénica o el tampón están completamente empapados y se presentan coágulos. No olvidar otros antecedentes ginecológicos importantes tales como: inicio sexual, contagio con infección de transmisión sexual, embarazo, abortos, victimización sexual. (6)

Tabla 1. Gráfico ilustrativo de evaluación de pérdida de sangre (PBAC), para pérdida de sangre menstrual

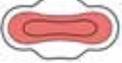
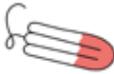
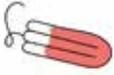
Grado de saturación	Puntaje	Día de sangrado							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Toallas higiénicas usadas									
Leve 	1 punto por cada una								
Moderada 	5 puntos por cada una								
Completa 	20 puntos por cada una								

Tabla 1. Continúa en la siguiente página

Tampones usados

Leve 	1 punto por cada una																
Moderada 	5 puntos por cada una																
Completa 	10 puntos por cada una																

Coágulos sanguíneos vistos

Leve 	1 punto por cada una																
Moderada 	5 puntos por cada una																
Sagrado que atraviesa la ropa	5 puntos por cada una																

Un puntaje > a 100 ha sido correlacionado con sangrado menstrual abundante, en mujeres adultas, se recomienda en adolescentes, sin embargo, no ha sido validado en esta población.

Fuente: Modificado de: Sanchez J, Andrabi S, Bercaw JL, Dietrich JE. Quantifying the PBAC in a pediatric and adolescent gynecology population. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29:479. Modified from: Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97:734.

No olvidar los antecedentes personales patológicos (consultas a urgencias, hospitalizaciones, toxicológicos, medicamentos, alimentación, ejercicio, entre otros) y los antecedentes familiares (SOP, trastornos de la coagulación). (12)

Examen físico

En este caso se debe realizar el examen lo más completo posible. En la adolescente con sangrado uterino abundante, es fundamental determinar inicialmente la estabilidad hemodinámica mediante los signos vitales y signos de anemia; no olvidar medir peso, talla y calcular el índice de masa corporal. En el cuello evaluar la presencia de bocio, en el tórax el Tanner, galactorrea. A la palpación del abdomen buscar: masas, megalias signos de embarazo; en la piel buscar acné, acantosis nigricans, calvicie temporal, hirsutismo, estrías abdominales, palidez, piel seca o sudoración excesiva, lanugo.

Si la adolescente ya ha tenido actividad sexual coital, es posible realizar el tacto vaginal y la vaginoscopia, para entre otras cosas, aclarar si el sangrado proviene de la

vagina, cuello uterino o útero. En aquellas sin inicio coital, la palpación recto-abdominal se considerará según la sospecha clínica. (2,7,9)

Ayudas diagnósticas

Los exámenes de laboratorio y de imagenología siempre deben estar guiados por la impresión diagnóstica en cada caso, sin embargo, en casi todas las adolescentes con HUA es necesario solicitar hemograma completo, ferritina, hormona estimulante de la tiroides (TSH), y hemoclasificación. En caso de que la adolescente sea sexualmente activa, se pedirá prueba de embarazo. (6)

Si la sospecha clínica sugiere trastorno de coagulación, se evaluará tiempo de protrombina, parcial de tromboplastina y de sangría, fibrinógeno, agregación plaquetaria y panel de Von Willebrand (a veces se hace necesaria la ayuda del especialista en hematología para ayudar a interpretar los resultados y a realizar el diagnóstico), debido a que múltiples condiciones pueden afectar el resultado de las pruebas de coagulación. (8,9,12)

Si se sospecha un trastorno endocrino como hiperprolactinemia se solicita prolactina (niveles > 100 ng / mL sugieren un posible adenoma hipofisario y requiere imágenes cerebrales), SOP, niveles de testosterona total y libre, prueba de tolerancia oral a la glucosa en 2 horas, insulina en ayunas, perfil lipídico y ecografía pélvica. En las adolescentes con HUA y androgenización, se debe descartar hiperplasia suprarrenal congénita, solicitando sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona y 17 hidroxiprogesterona. (2,6,12)

Aunque no se requiere de manera rutinaria en el estudio de la HUA, si la adolescente no es candidata para un examen pélvico, se puede solicitar una ecografía pélvica transabdominal, cuando sea necesario. (9)

Tratamiento

Para definir la necesidad de tratamiento farmacológico se debe tener en cuenta cuál es el grado de afectación física, mental y/o social de la adolescente con HUA crónica. (7)

En lo referente a la afectación de la salud física, la decisión de iniciar tratamiento farmacológico depende de la gravedad del sangrado. El sangrado uterino se considera

leve cuando la hemoglobina está normal o levemente disminuida (10 a 12 g / dL). Moderado, si la hemoglobina ≥ 10 g / dL y Severo: hemoglobina < 10 g / dL y puede o no causar inestabilidad hemodinámica. (13)

Los objetivos del tratamiento de la HUA de origen anovulatorio son: evitar o corregir la anemia y regularizar los ciclos de sangrado uterino. En caso de sangrado grave, estabilizar hemodinámicamente a la paciente y, a largo plazo, evitar/manejar las consecuencias de la anovulación (cáncer de endometrio e infertilidad).

La adolescente con HUA leve sin necesidad de anticoncepción, ni afectación en su calidad de vida, se puede tranquilizar y realizar seguimiento a los tres a seis meses. Para aquella con HUA leve y hemoglobina entre 10 y 12 g / dL, se puede realizar manejo expectante, formular suplemento de hierro elemental (60 mg / día, por 6 meses) y si hay afectación de su calidad de vida, formular antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o terapia hormonal, seguimiento con hemograma completo y ferritina de control en tres a seis meses a menos que el sangrado se vuelva más severo o prolongado, en cuyo caso debe verse antes.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): ibuprofeno, ácido mefenámico, naproxeno sódico, ketorolaco. El papel de los AINE es bloquear la formación de prostaciclina, un antagonista del tromboxano (TXA2), que acelera la agregación plaquetaria e inicia la coagulación. Se recomienda especialmente en adolescentes con sangrado de leve a moderado y con hemoglobina > 12 g / dL. (8)

Anticonceptivos hormonales combinados (píldora diaria): si la adolescente elige el anticonceptivo oral, mínimo de 30 μ g de etinilestradiol y 150 μ g de levonorgestrel. Idealmente en ciclo extendido con toma continua de 63 a 84 días, con 7 días de descanso entre las tomas continuas. (7,8,13)

Progestágenos solos: los regímenes con solo progestágenos son una alternativa para las adolescentes que no toleran, no les gusta o tienen una contraindicación para la terapia con estrógenos (p. ej., migraña con aura, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tromboembólica arterial o venosa, tumores dependientes de estrógenos, disfunción o enfermedad hepática).

Progestinas orales cíclicas: 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona o 200 mg de progesterona micronizada durante 10 a 14 días.

Acetato de medroxiprogesterona (DMPA): 150 mg por vía intramuscular cada 10-13 semanas. Sus principales efectos secundarios son el sangrado irregular, amenorrea y la disminución de la densidad ósea.

Sistema intrauterino de levonorgestrel (LIUS): disminuye el sangrado uterino al producir atrofia endometrial. En Colombia, su uso está limitado, puesto que es costoso y solo está contemplado en el Plan Obligatorio de Salud (POS) en caso de contraindicación o falta de respuesta a otros métodos hormonales. (14)

Antifibrinolíticos: el ácido tranexámico es un inhibidor competitivo de la activación del plasminógeno, y, a concentraciones mucho más altas, un inhibidor no competitivo de la plasmina a dosis de 1 – 1,5 g VO 3 a 4 veces / día. Se puede usar el antifibrinolítico solo, cíclico, durante los primeros cinco días de cada ciclo menstrual; no está claro durante cuánto tiempo deba continuarse. Se les realiza HLG de control en 2 - 3 meses, y si la hemoglobina continúa disminuyendo o no se estabiliza, se cambiará a la terapia hormonal.

Las adolescentes que son tratadas por sangrado uterino, anovulatorio deben mantener el calendario menstrual para monitorear la respuesta al tratamiento.

Si hay sangrado activo se recomienda una píldora de anticonceptivo oral combinado cada ocho horas hasta que se detenga el sangrado. Continuar con una cada 12 horas durante 2 días y posteriormente una vez al día, por un total de al menos 21 días. Si se producen náuseas, se recomienda administrar antiemético antes de cada toma del anticonceptivo combinado. Si el sangrado continúa abundante con el régimen de una píldora diaria, se puede volver al esquema de 2 píldoras al día.

Indicaciones de hospitalización: está indicada en casos de adolescentes con inestabilidad hemodinámica (taquicardia, hipotensión). La necesidad de transfusión de glóbulos rojos se define según respuesta a administración rápida de líquido intravenoso (i. V.), expansores de plasma y terapia hormonal. Concentración de hemoglobina <7 g / dL o <10 g / dL con sangrado abundante activo o anemia sintomática, requieren intervención quirúrgica.

Una vez se estabilice, se inician los suplementos de hierro a dosis de 60 mg de hierro elemental una o dos veces por día por 6 meses.

Terapia hormonal: se puede iniciar con anticonceptivos orales combinados (con 30 µg de etinilestradiol y 150 de levonorgestrel cada 4-6 horas hasta 24 horas), posteriormente una cada 8 horas por tres días, seguir con una cada 12 horas hasta dos semanas, después una vez al día.

Otra opción de manejo de la hemorragia aguda son los estrógenos equinos conjugados i. v., pero desafortunadamente no se cuenta con ellos en el país.

En caso de contraindicación de estrógenos, se sugiere el manejo con progestágeno solo, como el acetato de medroxiprogesterona oral (MPA), a dosis de 60 -120 mg durante el primer día y 20 mg / día durante los siguientes 10 días.

Terapia hemostática: se recomienda ante el sangrado uterino severo que no mejora después de 24 horas de terapia hormonal y o en caso de disfunción plaquetaria, o trastorno de la coagulación. La terapia hemostática incluye ácido tranexámico y desmopresina. El ácido tranexámico se administra por vía oral o intravenosa (1000 mg tres veces al día durante un máximo de cinco días).

La desmopresina es un análogo sintético de hormona antidiurética (ADH), aumenta las concentraciones plasmáticas del factor de Von Willebrand y Factor VIII, y por tanto, la adhesividad plaquetaria. Se usa generalmente para prevención y tratamiento de episodios hemorrágicos en algunas pacientes con deficiencia del factor de Von Willebrand tipo 1 y hemofilia A, y trastornos hemorrágicos leves. En forma de spray intranasal una sola dosis por día, en los días 2 y 3 del sangrado menstrual y en combinación con el ácido tranexámico (1 g vía oral, 4 veces al día) durante los primeros 5 días de sangrado, es más efectivo que solo. Los efectos secundarios son hiponatremia, taquicardia leve, cefalea y sofocos. (8,9)

Ante la presencia de sangrado uterino refractario: puede requerir legrado uterino, bien sea como intervención terapéutica, toma de biopsia endometrial y para evaluar otras causas de HUA además del sangrado uterino anovulatorio. Otras medidas más invasivas como el taponamiento endometrial con catéter de Foley puede ser una medida temporal para controlar sangrado en una adolescente hemodinámicamente inestable. Por su parte la embolización de la arteria uterina, y la ablación endometrial, están relativamente contraindicadas en adolescentes por afectación de la fertilidad. (8,9)

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



Una vez estabilizada la hemorragia aguda, se considera para la terapia de mantenimiento variables como la necesidad de anticoncepción de la adolescente y la presencia de anemia. Los anticonceptivos orales combinados en ciclo extendido por un periodo de hasta 6 meses con control de hemograma para constatar resolución de la anemia, para luego suspenderlos en caso de no necesidad anticonceptiva y para determinar si se ha establecido un patrón menstrual normal, o, continuarse en aquellas sexualmente activas que desean continuarlos.

Para aquellas adolescentes en quienes está contraindicado el estrógeno o no requieren anticoncepción se recomienda continuar con un régimen de progestágeno oral durante al menos seis meses, para lo cual se utiliza acetato de medroxiprogesterona 10 mg por vía oral durante los primeros 10 días de cada mes calendario durante al menos seis meses, luego de lo cual se suspende para determinar si se ha establecido un patrón menstrual normal.

En las pacientes que requieren anticoncepción, se puede recurrir a progestinas como acetato de medroxiprogesterona de depósito, implantes subdérmicos, sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel.

El seguimiento de las adolescentes con hemorragia uterina anovulatoria severa que no requirieron hospitalización, debe hacerse mensualmente hasta que los patrones de sangrado respondan a los tratamientos y la hemoglobina sea > 10 g / dL. Las que requirieron hospitalización deben ser atendidas dos semanas después del alta y luego mensualmente. Si el sangrado irregular o abundante persiste a pesar de tres meses de terapia o no se establece un patrón menstrual normal después de la interrupción de la terapia hormonal, se justifica una evaluación más exhaustiva.

Conclusión

La hemorragia uterina anormal es la patología ginecológica más frecuente en la adolescencia (12 % – 37 %), la principal causa es la inmadurez del eje hipotálamo – hipófisis – ovario. Realizar una historia clínica minuciosa y examen físico adecuado es indispensable para poder descartar otras causas, así mismo, orientar la necesidad de exámenes de laboratorio e imagenológicos. El manejo depende de la severidad de los síntomas, la presencia de anemia y la afectación en la calidad de vida; en términos generales, el tratamiento más adecuado es la terapia hormonal.

Lecturas recomendadas

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. Salud de la madre, el recién nacido, del niño y del adolescente: Desarrollo en la adolescencia. WHO [Internet]. 2013;1–3. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/development/es/
2. Upadhyaya, Krishna K, Sucato GS. Menstrual problems. In: Kliegman, Robert M., MD and St Geme, Joseph W., MD and Blum, Nathan J., MD and Shah, Samir S., MD, MSCE and Tasker, Robert C., MBBS, MD and Wilson, Karen M., MD M, editor. Nelson Textbook Of Pediatrics [Internet]. Twenty-Fir. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2020. p. 1058-1064.e1. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780323529501001425>
3. Strauss JF, Williams CJ. Ovarian Life Cycle [Internet]. Eighth Edi. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition. Elsevier Inc.; 2019. 167-205.e9 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00008-1>
4. Speroff L. ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA CLÍNICA Y ESTERILIDAD. 8th ed. Fritz M, editor. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 109–246 p.
5. Witchel SF, Topaloglu AK. Puberty: Gonadarche and Adrenarche [Internet]. Eighth Edition. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition. Elsevier Inc.; 2019. 394-446.e16 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00017-2>
6. Silva NK De. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Evaluation and approach to diagnosis [Internet]. Uptodate. 2019. p. 1–23. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-evaluation-and-approach-to-diagnosis?csi=4d879e04-6dcc-4303-aafc-aea112d446aa&source>
7. Jamieson MA. Disorders of Menstruation in Adolescent Girls. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):943–61.
8. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;48(2018):51–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.016>
9. Borzutzky C. Diagnosis and Management of Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders in Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2019;9.
10. Dickerson KE, Menon NM, Zia A. Abnormal Uterine Bleeding in Young Women with Blood Disorders. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(3):543–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.008>
11. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2011;113(1):3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
12. LaCour DE, Long DN, Perlman SE. Dysfunctional Uterine Bleeding in Adolescent Females Associated with Endocrine Causes and Medical Conditions. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2010;23(2):62–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2009.06.003>
13. Silva NK De. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Management. Uptodate. 2019;1–29.
14. SOGC. Chapter 5: Special Scenarios. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2018;40(5):e408–13. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S1701216318302627>

Capítulo 3

Candiadiasis vulvovaginal recurrente

Alejandra Muriel García

Residente de Ginecología y Obstetricia
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Antioquia

Liliana Isabel Gallego Vélez

Profesora Departamento de Obstetricia y Ginecología
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Antioquia

Introducción

Hay gran cantidad de estudios acerca de candidiasis vulvovaginal aguda primaria, sin embargo, cuando hablamos de candidiasis vulvovaginal recurrente, hay menos evidencia y la información sobre el tratamiento es menos concluyente.

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es la segunda causa de infección vaginal después de la vaginosis bacteriana, ocurre en un 40 % - 50 % de los casos y de estas un 5 % - 8 % cumplirá más adelante criterios diagnósticos de candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR). (1)

Según una revisión sistemática publicada recientemente en The Lancet Infectious Diseases (2) que incluyó 8 estudios de 11 países, y más de 17.000 pacientes, la candidiasis vulvovaginal recurrente afecta a aproximadamente 138 millones de mujeres al año, tiene una prevalencia anual global de 3.871 por cada 100.000 mujeres y, 372 millones de mujeres se ven afectadas en toda su vida; el grupo de edad de 25 a 34 años tiene la prevalencia más alta (9 %) y en países de altos ingresos se calcula, que la carga económica de la pérdida de productividad es de más de \$14.000 millones de dólares anuales. De aquí la importancia de conocer la enfermedad, realizar un diagnóstico correcto y a tiempo, y saberla tratar.

Es importante estar al tanto de las definiciones utilizadas. La candidiasis vulvovaginal aguda primaria es esporádica, infrecuente, no se relaciona con factores de riesgo y se cura; en cambio la candidiasis vulvovaginal recurrente es la que presenta 4 episodios o más en 1 año. La candidiasis vulvovaginal crónica, es un subtipo de la recurrente, en la que las recurrencias ocurren por años (no remiten). Otra clasificación es la candidiasis vulvovaginal no complicada y complicada, esta última, incluye las severas, las recurrentes, las causadas por especies de *Candida* no *albicans* o aquellas en pacientes con factores predisponentes.

Aunque la candidiasis vulvovaginal no complicada es relativamente inofensiva, la complicada puede causar ansiedad y depresión en las pacientes, lo que afecta su calidad de vida. (3)

Etiopatogenia

La *Candida albicans* ha sido considerada la responsable del 80 % al 90 % de los casos de candidiasis vulvovaginal y la *Candida glabrata* del 10 %, sin embargo, la epidemiología de los hongos ha cambiado, ha aumentado la prevalencia de especies de *Candida* no *albicans*, que pueden explicar entre el 11 % al 80 % de estas infecciones dependiendo de la localización geográfica.

En un estudio en Reino Unido entre mujeres con vulvovaginitis por *Candida*, en el 71 % se identificó *C. albicans*, y en el 29 % especies no *albicans* así: 15 % *C. glabrata*, 6 % *C. dubliniensis*, 3 % *C. parapsilosis* y el restante 5 % incluyó *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* y *C. guilliermondii*. (4)

La *Candida* es comúnmente encontrada en la microbiota vaginal, la colonización asintomática puede persistir por meses o años, durante los cuales vive en simbiosis con la microbiota vaginal, pero es un patógeno oportunista, el sobrecrecimiento o la alteración de los mecanismos del huésped originan la infección aguda. (5) No se considera una infección de transmisión sexual, sin embargo, aumenta luego del inicio de vida sexual.

La relación de la candidiasis vulvovaginal recurrente con el comportamiento sexual y la colonización por *Candida* en sitios extragenitales aún no es clara, no hay evidencia concluyente, (6) sin embargo, la colonización anal y en múltiples sitios extragenitales está relacionada con la respuesta subóptima a fluconazol como terapia de mantenimiento en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente, aunque esta relación continúa en discusión. (7) Existen factores de riesgo para la candidiasis vulvovaginal como la diabetes mellitus, el uso de antibióticos frecuente, los anticonceptivos orales combinados, y la inmunosupresión. La evidencia de la relación de la candidiasis vulvovaginal con los hábitos higiénicos (duchas, uso de protectores, ropa interior sintética) es débil e imprecisa.

La *Candida albicans* es la especie responsable de la mayoría de episodios de candidiasis vulvovaginal, y la resistencia al tratamiento usual va en aumento en los últimos años, relacionada con el uso indiscriminado de azoles tanto en la terapia para episodios agudos de vulvovaginitis como en la terapia de mantenimiento formulada y no formulada.

Hay diferentes teorías en relación con el aumento de la resistencia de *Candida albicans*, como son los cambios en las bombas de eflujo, que expulsan el medicamento de la célula del hongo y las alteraciones en la biosíntesis de esteroides de la membrana celular fúngica. (8) Ahora se estudia la teoría, aunque todavía discutida, de las biopelículas en la patogénesis de candidiasis vulvovaginal y se sabe que *Candida albicans* tiene la capacidad de formar biopelículas heterogéneas, lo cual se relaciona con la resistencia a la terapia antifúngica y la susceptibilidad reducida a fluconazol. (4)

La incidencia de infección por especies de *Candida* no *albicans* está asociada a enfermedad recurrente, en los últimos años han sido responsables de un número creciente de casos de candidiasis vulvovaginal, en relación con el uso inapropiado de azoles de venta libre que puede contribuir a la selección de *Candidas* no *albicans* y también con la sensibilidad disminuida de la *C. glabrata* por su resistencia intrínseca al Fluconazol. (4)

El mecanismo por el cual *Candida* produce enfermedad no está claro, la adherencia parece ser una importante característica patógena de *Candida* spp., al parecer la *Candida* migra del recto a través del periné y entra en la vagina.

La patogénesis de la candidiasis vulvovaginal recurrente es poco conocida, existen dos teorías para explicar la recurrencia: la reinfección por *Candida* o la recaída vaginal. (9) Para explicar la reinfección vaginal por *Candida* después del tratamiento, Miles y cols., (10) proponen la migración de la *Candida* presente en el tracto gastrointestinal o la transmisión sexual. Este último concepto se basa en que las cepas emparejadas de *Candida* aisladas eran idénticas o genéticamente similares en pacientes con la infección y su pareja sexual masculina, sin embargo, ningún estudio controlado ha demostrado que el tratamiento adecuado de la balanitis por *Candida* en la pareja sexual masculina podría prevenir la recurrencia en pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente. (3)

La recaída vaginal es la teoría más aceptada para explicar la patogénesis de la candidiasis vulvovaginal recurrente, en la que luego de un tratamiento exitoso y un cultivo vaginal negativo, un pequeño número de *Candida* aún sobrevive después del tratamiento o, alternativamente, continúa persistiendo en capas profundas de células epiteliales vaginales y reaparece más tarde en la recaída.

Cabe recordar que la *C. albicans* y la *C. parapsilosis* son hábiles para adherirse y formar biopelículas, y la *C. glabrata* también puede formarlas. (6)

También es importante mencionar, que la mayoría de los casos de candidiasis vulvovaginal recurrente se deben a la genética, el comportamiento o la biología intrínseca del huésped. Se postula que las mujeres susceptibles son más propensas a la recolonización, incitando una cascada de citocinas proinflamatorias en presencia de incluso, pequeñas cantidades de levadura. (11)

El papel del microbioma humano y la microbiota vaginal

El microbioma humano se define como “comunidad de microorganismos, incluidos procariontes, virus y eucariotes microbianos, que pueblan el cuerpo humano”, (11) y se cree que un microbioma alterado está asociado con enfermedades, por lo tanto, restaurar un microbioma a su estado de equilibrio podría ser una opción terapéutica o profiláctica prometedora en el futuro.

C. albicans es la especie fúngica más común presente en el microbioma vaginal, y sus interacciones con las células epiteliales vaginales mitigan la respuesta inmune del cuerpo a su presencia. Las deficiencias en el reconocimiento de las células epiteliales de la pared celular candidiásica o en la elaboración de la respuesta inmune innata pueden causar una respuesta inmune hiperactiva o, por el contrario, ineficaz a la presencia de estos organismos. Los polimorfismos de los receptores de la superficie de las células epiteliales que afectan la dectina-1 o la lectina de unión a manosa, pueden tener efectos nocivos en la elaboración de citocinas antimicóticas. (12)

En el caso de la genética, un estudio reciente (13) investigó la asociación entre el polimorfismo del codón 54 del exón 1 del gen *MBL 2*, y la susceptibilidad a candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres en edad fértil, la lectina de unión a manosa (*MBL*) es un componente importante de la defensa inmune innata contra la infección por *Candida* y se ha sugerido, como ya se mencionó, que las mutaciones genéticas de inmunidad innata y los polimorfismos desempeñan un papel en la susceptibilidad a la candidiasis vulvovaginal recurrente. El estudio demostró que el riesgo de candidiasis vulvovaginal recurrente fue 3 veces mayor en aquellas mujeres que portaban el alelo variante del codón

54 del exón 1 de *MBL2* (B), y se puede concluir del mismo, que portar este alelo es un factor de riesgo para candidiasis vulvovaginal recurrente en mujeres en edad fértil.

También hay genes de citoquinas como los de la IL-17 e IL-22 claves en la respuesta a *Candida* y en relación con la candidiasis vulvovaginal recurrente. (6)

En mujeres premenopáusicas sanas, la vagina normalmente es un ambiente microbiano en donde predominan especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Las especies de *Lactobacillus* vaginales predominantes son: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. vaginalis* y *L. jensenii*; *L. crispatus* es la especie predominante en la microbiota normal. (14)

Existe un vínculo claro entre la microflora vaginal y las infecciones urogenitales, además, independiente de la higiene personal, en la vagina se encuentran grandes variedades de microorganismos del tracto gastrointestinal. Varias investigaciones científicas han demostrado que la microflora gastrointestinal y vaginal pueden ser modificadas con suplementos probióticos para tratar y prevenir infecciones genitourinarias, (15,16) también se plantea la opción a futuro de trasplantes de microbioma vaginal saludable para algunos casos de candidiasis vulvovaginal complicada.

Diagnóstico

En el caso de sospecha de candidiasis vulvovaginal en general, se debe iniciar con la realización de una buena historia clínica, realizar un interrogatorio completo, el examen físico y definir si requiere solicitar exámenes de laboratorio para una aproximación diagnóstica adecuada.

La historia clínica debe incluir todos los parámetros ginecológicos usuales, historia menstrual, paridad, anticoncepción, preferencias sexuales, comportamiento sexual e historia de infecciones urogenitales previas. Se debe preguntar por antecedentes de condiciones médicas que puedan estar asociadas o causen la sintomatología vaginal como alergias, diabetes mellitus, malignidad, síndromes de inmunodeficiencia; también por el uso reciente de antimicrobianos, uso de irritantes químicos o mecánicos, jabones, condones de látex u otros que puedan causar síntomas subagudos y crónicos vaginales atribuidos a infecciones, o en el caso de atopia, cambien la respuesta a la terapia de mantenimiento en candidiasis vulvovaginal recurrente. (16)

Se tiene que tener en cuenta la edad de la paciente, en el periodo neonatal se puede adquirir candidiasis vulvovaginal durante el paso a través del canal del parto, después de este periodo no es normal la presencia de leucorrea, y la candidiasis vulvovaginal es rara en niñas prepúberes; posteriormente en la edad reproductiva, las pacientes generalmente se presentan en el consultorio con secreciones fisiológicas o vaginitis infecciosas y, en mujeres postmenopáusicas generalmente encontramos vaginitis atrófica y otros síntomas como sequedad vaginal y dispareunia no relacionados con infecciones, ya que, la incidencia de estas en esta etapa de la vida disminuye significativamente. (17)

El modo de inicio y tiempo de progresión también es importante, las infecciones generalmente tienen un inicio abrupto y es identificable. Los síntomas asociados con patologías de origen no infeccioso, por ejemplo, neoplasia y cuerpo extraño, tienen un inicio subagudo, ya que son síntomas que progresan por semanas. (16)

Se debe interrogar acerca de la cantidad del flujo, si tiene o no irritación externa, prurito o molestia crónica, este último relacionado con vulvitis no infecciosa. En el caso de presencia de dolor abdominal, debemos descartar enfermedades como infección del tracto urinario o enfermedad pélvica inflamatoria, entre otras.

En cuanto al examen físico, se empieza con un examen físico general, que incluya el examen juicioso de cuadrantes inferiores del abdomen y las áreas inguinofemorales. Luego se realiza el examen ginecológico, ver tabla 1, en posición de litotomía se examinan los genitales externos, se revisa el vello púbico, se pregunta a la paciente acerca de zonas de molestia, se inspeccionan las superficies internas de los labios menores, se observa la piel y la apariencia de la mucosa vestibular, si hay lesiones o secreciones visibles; se examina el introito y también el periné.

Se debe de insertar un espéculo para evaluar el cérvix y la mucosa vaginal, describir si hay eritema o lesiones y las características de la secreción vaginal.

Tabla 1. Principios para el examen genital de pacientes con síntomas vulvovaginales.

Iluminación adecuada
Magnificación, si es posible (colposcopio)
Inspección de genitales externos
Lesiones
Eritema en mucosa
Examen de la mucosa vaginal
Eritema
Lesiones
Secreciones
Examen del cérvix
Ectropión
Lesiones
Eritema
Toma de muestras (secreciones vaginales, test o cultivos microbiológicos, citología cervicovaginal si es necesaria)
Examen bimanual

Fuente: Abdallah, M., Augenbraun, M.H, McCormack, W. (2020). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Chapter 108: Vulvovaginitis and Cervicitis, Table 108.5, 1464

Para realizar un buen diagnóstico se debe de tener claro que el flujo vaginal normal se compone de células epiteliales vaginales y lactobacilos en fluido proveniente del cérvix y de las paredes vaginales, tiene un pH de 3,5 – 4,6, no tiene olor, no es abundante (aunque hay situaciones como el embarazo, el uso de anticonceptivos hormonales y estar en la mitad del ciclo menstrual en las que aumenta su cantidad), puede ser grumoso, no causa prurito, inflamación o molestia vulvar y, no hay hallazgos anormales al examen físico.

En cambio, en la candidiasis vulvovaginal el flujo es blanco, espeso, heterogéneo, adherente, sin mal olor, produce mucho prurito y ardor, también puede producir disuria externa y dispareunia. Los signos clínicos son eritema vulvar, edema, excoriación y fisuras junto con eritema en introito y vagina, también se pueden observar eritema perineal difuso con pequeñas lesiones satélite usualmente papulares o papulopustulares. La combinación de flujo blanco espeso y prurito vulvar no es sensible ni específica por sí sola para el diagnóstico. (18)

Aunque puede hacerse el manejo sintomático, formulando a la paciente el tratamiento sin tener un diagnóstico etiológico dado por los exámenes de laboratorio, si existe facilidad para la toma del frotis de flujo y oportunidad para obtener los resultados, este puede realizarse y se recomienda hacerlo siempre que haya duda en el diagnóstico, o cuando se trata de una recaída o de infecciones recurrentes. La muestra de secreción vaginal se toma con espéculo y se envía al laboratorio para evaluar el pH, realizar test de aminas y examinar bajo microscopía. En la candidiasis vaginal el examen de flujo muestra pH menor a 4,5, el test de aminas es negativo, y en el directo o Gram, se pueden observar blastoconidias, pseudohifas e hifas.

El cultivo es la prueba de oro para el diagnóstico preciso, aunque en nuestro medio por los costos se utiliza poco, pero en los casos de recurrencia es necesario cultivar la secreción, también cuando existen síntomas marcados de la infección o en infecciones complicadas. También se recomienda junto con el cultivo, realizar pruebas de sensibilidad in vitro de laboratorio con determinación de la concentración inhibitoria mínima (MIC) en pacientes en quienes sospechemos resistencia a los antifúngicos utilizados en infecciones vaginales.

También existen pruebas de detección de DNA o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para levaduras que pueden arrojar resultados más rápidos que el cultivo, pero tienen desventajas dado que hay pocos datos sobre el rendimiento en comparación con el cultivo, variaciones en la calidad entre laboratorios, incapacidad para detectar tipos de levadura menos comunes y costos significativamente mayores. En la actualidad no hay indicación para PCR en Candida en la mayoría de los entornos clínicos. (1)

La candidiasis vulvovaginal recurrente constituye una entidad poco frecuente, como se anotó anteriormente, se refiere a 4 o más episodios de candidiasis vulvovaginal en un año. Estas mujeres deben ser estudiadas para descartar condiciones subyacentes como diabetes mellitus tipo 2 y VIH acorde a sus factores de riesgo. No es infrecuente que la CVVR debida a *C. glabrata* ocurra en mujeres con diabetes y sin control de la hiperglucemia, ya que en este escenario es poco probable la erradicación de esta levadura. (6) Además, se tiene que sospechar infección por *C. albicans* resistente, si los síntomas no mejoran y los exámenes de microscopia y cultivo son persistentemente positivos a pesar del tratamiento con múltiples dosis de fluconazol, o si aparece infección a pesar de toma adecuada de terapia de mantenimiento. (7)

Se deben obtener cultivos de las pacientes con candidiasis vaginal recurrente para confirmar el diagnóstico clínico e identificar especies inusuales, incluyendo particularmente *C. glabrata* y otras especies de *Candida no albicans* que se pueden observar hasta en el 20 % de las pacientes con candidiasis vulvovaginal recurrente y para las cuales, la terapia usual suele ser inefectiva, sin embargo al identificarlas, se deben descartar otras causas de los síntomas de las pacientes, ya que estas especies tienden a ser de baja virulencia, más baja que la de *C. albicans*, y suelen colonizar el tracto genital inferior como comensales y pueden perfectamente no ser causa la inflamación en la región vulvovaginal de la paciente. (7)

En la **tabla 2** se anotan diagnósticos diferenciales de candidiasis vulvovaginal, los cuales posterior a un buen interrogatorio y examen físico en su mayoría se deberían de descartar.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de candidiasis vulvovaginal recurrente.

Secreción fisiológica
Reacciones alérgicas
Reacción de hipersensibilidad
Irritación química
Dermatitis de contacto
Vaginitis atrófica
Cuerpos extraños

Tratamiento

Existen múltiples opciones de tratamiento para la candidiasis vulvovaginal no complicada, la mayoría de ellas son para aplicación por vía vaginal y se pueden conseguir fácilmente, incluso sin fórmula médica. Los antimicóticos generalmente usados son los azoles tópicos (clotrimazol, miconazol, tioconazol, terconazol, butoconazol) y el fluconazol que es un azol sistémico vía oral. El tratamiento con azoles es más efectivo que con nistatina. Los tratamientos con alilaminas como la terbinafina y con equinocandinas como la caspofungina, necesitan más evidencia para ser recomendados.

El tratamiento con fluconazol es con dosis única de 150 mg vía oral por lo que se logra mayor adherencia por parte de las pacientes. Es la primera línea de manejo recomendada en la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para candidiasis vulvovaginal, (19) la segunda opción propuesta en la guía es el clotrimazol 500 mg vía vaginal en dosis única. Otras opciones de las que se dispone son clotrimazol crema al 1 %, 5 g intravaginal/día por 7 a 14 días; clotrimazol crema al 2 %, 5 g intravaginal/día por 3 días; clotrimazol tableta de 100 mg, 1 tableta vaginal/día por 7 días; terconazol crema al 0,4 %, 5 g intravaginal/día por 7 días.

En las últimas décadas, se han presentado algunos inconvenientes en torno a los medicamentos para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, como son los efectos adversos y las interacciones de los antimicóticos con múltiples medicamentos, el aumento de la prevalencia de resistencia antimicótica de las cepas de *Candida* y la infección recurrente, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas o profilácticas. Los esquemas disponibles para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente son limitados, posiblemente debido a la falta de buena evidencia, por otro lado, la terapia a largo plazo de la candidiasis vulvovaginal recurrente es costosa y no garantiza la recuperación total, ya que la enfermedad recurre en el 50 % de las pacientes después de la finalización del tratamiento completo. (3)

Las guías de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) de Estados Unidos, (20) proponen como tratamiento para candidiasis vulvovaginal recurrente (CVVR), 7 a 14 días de terapia tópica o fluconazol vía oral de 100, 150 o 200 mg cada 3 días por 3 dosis, intentando lograr remisión micológica

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

antes del inicio de la terapia de mantenimiento que es con fluconazol 100, 150 o 200 mg semanal por 6 meses, dejando la terapia tópica como una segunda línea.

La Guía de Práctica Clínica colombiana, (18) propone en este caso clotrimazol crema 1 g mensual por 6 meses y da la opción de fluconazol 150 mg vía oral semanal por 6 meses. No se recomienda terapia a la pareja que se encuentre asintomática. (7) Otra opción de tratamiento oral para la CVVR es el itraconazol que puede darse inicialmente 200 mg c/12 horas vía oral por 3 días, con un régimen de mantenimiento de 100-200 mg/día por 6 meses. (5)

Para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal por *C. albicans* resistente a los azoles, pero sensible a itraconazol o ketoconazol (comprobada por MIC en cultivo), se hará tratamiento oral con uno de estos antifúngicos por 7-10 días, pero si se va a hacer terapia de mantenimiento diaria a largo plazo se deben hacer pruebas de función hepática periódicas. Cuando hay resistencia cruzada a los agentes orales, la resistencia a todos los azoles es probable, además existe poca evidencia de la eficacia de los tratamientos a largo plazo con azoles tópicos en estos casos. (7)

En resistencia a azoles, como segunda línea se usa el tratamiento tópico con ácido bórico en supositorio o cápsula vaginal 600 mg día por 14 días, o nistatina supositorio vaginal 100.000 U día por 14 días. En casos de Candidiasis vulvovaginal recurrente por *C. glabrata* u otras especies no albicans se sugiere tratamiento con un azol diferente a fluconazol sea oral o tópico por 7-14 días, y si se documenta resistencia a azoles se puede optar también por utilizar ácido bórico o nistatina en las dosis antes mencionadas.

El ácido bórico es un ácido inorgánico débil y se puede preparar en farmacias de compuestos con receta médica. Se ha informado que el tratamiento con ácido bórico vaginal durante 14 días tiene una tasa de curación micológica de un 77 % a un 85 % en pacientes con candidiasis vulvovaginal infectados por *Candida no albicans*, en comparación a un porcentaje de curación de un 25 % del tratamiento con fluconazol. Además, un estudio reciente mostró que el tratamiento con supositorios vaginales con ácido bórico obtuvo como resultado una mayor tasa de curación micológica en pacientes diabéticas con *C. glabrata* en comparación con una dosis única de fluconazol administrado por vía oral.

El ácido bórico también tiene utilidad en la vaginosis bacteriana recurrente y aunque su mecanismo de acción es desconocido, se ha observado que in vitro inhibe la formación de biopelículas de *Gardnerella vaginalis* y de *Candida*, y aumenta el efecto de la terapia antimicrobiana convencional.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento con ácido bórico es tóxico si se consume vía oral y no está permitido en algunos países como Alemania. (3)

Existen otras opciones de tratamiento en *Candida* resistente a azoles, sin embargo, son poco disponibles en el medio, estas son:

- Anfotericina B crema vaginal / supositorios al 5-10 %, 5 g o un supositorio vaginal cada noche por 14 días. Se ha demostrado que los supositorios vaginales de anfotericina B son efectivos en el tratamiento de candidiasis vulvovaginal por *Candida no albicans*, en pacientes que fracasaron en el tratamiento con agentes terapéuticos convencionales.
- Flucitosina crema vaginal al 17 %, 5 g todas las noches durante 14 días o la combinación de anfotericina B / flucitosina preparado magistral, 8 g/día por 14 días.
- Ciclopirox olamina, antifúngico tópico que posee un amplio espectro de actividad antifúngica contra diversos patógenos fúngicos de importancia médica, incluidas las especies *Candida no albicans* resistentes a los azoles. (3) Se encuentra como crema vaginal al 1 % y su uso es por 6 días.
- El VT-1161, es un medicamento en desarrollo, cuyo estudio fase 2 fue publicado en 2018. Es un novedoso inhibidor selectivo oral de la lameterol demetilasa fúngica y se está estudiando para el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal recurrente, hasta ahora se ha demostrado que es eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con este diagnóstico. (21)

Además, hay otros medicamentos y estrategias terapéuticas en desarrollo, una alternativa prometedora son los probióticos. Los probióticos se definen como "microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped", en este caso los microorganismos usados son diferentes especies de *Lactobacillus*, ya que estos están presentes en una vagina sana, son parte de la

microbiota bacteriana normal y protegen al huésped de las infecciones urogenitales al mantener un pH bajo (menor a 4,5), al producir sustancias bacteriostáticas y bactericidas, y mediante la exclusión competitiva y la acción sinérgica con el sistema inmunitario del huésped. (13)

Los probióticos no muestran efectos colaterales que generalmente se ven con los medicamentos antimicóticos tradicionales, porque actúan utilizando diferentes mecanismos, lo que reduce la posibilidad de mutaciones que conducen a la aparición de agentes patógenos resistentes a los medicamentos. Además, son capaces de reponer el microorganismo comensal en el ambiente de la vagina, disminuyen así, el riesgo de recolonización por patógenos y evitan la reinfección.

En cuanto a su efectividad, hay una revisión sistemática de Cochrane, (22) en donde se incluyeron más de 1.600 pacientes de 10 ensayos clínicos aleatorizados, en los que se utilizaron probióticos como terapia adyuvante a los antimicóticos. Se demostró que los probióticos aumentaron la tasa de curación clínica y micológica a corto plazo y disminuyeron la tasa de recaída al mes, sin embargo, no hubo mayor frecuencia de curación clínica o micológica a largo plazo (más de un mes después del tratamiento); no se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) elegibles para los resultados como el tiempo hasta la primera recaída, la necesidad de tratamiento adicional al final de la terapia, la satisfacción del paciente y la rentabilidad.

Un estudio reciente, (13) usó cápsulas vaginales que contenían *Lactobacillus rhamnosus DSM 14870* y *Lactobacillus gasseri DSM 14869*, en mujeres con candidiasis vulvovaginal recurrente; un grupo recibió tratamiento prolongado con fluconazol y probióticos y otro grupo recibió tratamiento prolongado con fluconazol solamente. Las tasas de curación a 6 y 12 meses fueron del 100 % y 89 % en las mujeres que recibieron fluconazol y probióticos, y del 100 % y 70 % en las mujeres que recibieron fluconazol solamente. Frente a estos resultados se ha avanzado en cuanto al uso de probióticos en candidiasis vulvovaginal, sin embargo, se necesitan estudios clínicos de buena calidad para definir la importancia de uso de probióticos como adyuvantes en la terapia para esta infección, se sabe que, para reducir la prevalencia de la infección por levaduras se debe mantener una microbiota vaginal normal, y el uso de lactobacilos vaginales probióticos podría servir para ese propósito.

Además, los probióticos colonizadores podrían diseñarse para administrar microbicidas en la vagina combinando tanto la especificidad del microbicida como la actividad probiótica de los lactobacilos.

Además de los probióticos, diferentes sustancias naturales se están estudiando por su capacidad de disminuir el riesgo de candidiasis vulvovaginal, la lactoferrina es una de ellas, se ha demostrado in vitro que inhibe el crecimiento de *Candida albicans* y *Candida glabrata*, así como la producción de citoquinas inflamatorias, además, aumenta la capacidad de los probióticos de disminuir la adhesión de patógenos a las paredes vaginales. (23)

También la vacunación contra patógenos fúngicos podría ser uno de los enfoques profilácticos que vale la pena considerar. Hasta la fecha, pocos de los factores de virulencia de las especies de *Candida*, como la proteína de choque térmico Hsp90, la proteína adhesina Als3, SAP, manoproteínas y β -glucano de alga parda *Laminaria digitata* se han utilizado como antígeno para el desarrollo de vacunas anti-*Candida* para candidiasis vulvovaginal. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones se han llevado a cabo solo en modelos de ratas o ratones, (3) además, en el desarrollo de vacunas contra la *Candida* se han tenido varios obstáculos, como la existencia de grandes variaciones genómicas y plasticidad fenotípica en las cepas y especies de *Candida*, y la dificultad de montar respuestas inmunes protectoras en pacientes inmunocomprometidos o inmunodeprimidos. (24)

Hay un estudio fase 2 en humanos, (25) que evaluó una vacuna inmunoterapéutica (NDV-3A) que contiene una proteína recombinante adhesina / invasina de *Candida albicans* (porción N terminal de la proteína Als3) para la prevención de candidiasis vulvovaginal recurrente, el estudio incluyó 188 mujeres con CVVR y mostró que una dosis intramuscular de NDV-3A era segura, generaba respuestas inmunitarias rápidas y amplias de células B y T, y redujo la frecuencia de episodios sintomáticos de candidiasis vulvovaginal durante 12 meses en mujeres menores de 40 años, sin embargo se necesitan más estudios para ser concluyentes.

Otra opción terapéutica planteada teniendo en cuenta los trasplantes que se han realizado en el tracto gastrointestinal, en el caso de pacientes con infecciones por *Clostridium*, es el trasplante de microbioma vaginal a pacientes con candidiasis vulvovaginal complicada, sin embargo, un

estudio ha informado que los microbiomas vaginales de pacientes con candidiasis vulvovaginal no pueden describirse con un solo perfil, por lo tanto, se requieren más estudios y esfuerzos para comprender completamente la complejidad de los microbiomas vaginales en CVV para que el desarrollo de una “mezcla de trasplante” de microbioma vaginal saludable para candidiasis vulvovaginal complicada sea posible en el futuro cercano.

Conclusión

La candidiasis vulvovaginal recurrente, es una infección que le implica altos costos al sistema, debemos identificar factores predisponentes, diagnosticarla a tiempo y tratarla adecuadamente. En cuanto a opciones terapéuticas, sabemos que el tratamiento es extenso, costoso y no puede garantizarse su efectividad, por lo cual las nuevas alternativas que se plantean llenan de esperanza a una cantidad significativa de mujeres que tienen este diagnóstico, se deben continuar los esfuerzos por un tratamiento efectivo y accesible.

Lecturas recomendadas

1. Powell, A. M., & Nyirjesy, P. (2014). Recurrent vulvovaginitis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(7), 967–976. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.07.006
2. Denning, D. W., Kneale, M., Sobel, J. D., & Rautemaa-Richardson, R. (2018). Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. doi:10.1016/s1473-3099(18)30103-8
3. Chew, S. Y., & Than, L. T. L. (2016). Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches. *Mycoses*, 59(5), 262–273. doi:10.1111/myc.12455
4. Sherry, L., Kean, R., McCloud, E., O'Donnell, L. E., Metcalfe, R., Jones, B. L., & Ramage, G. (2017). Biofilms Formed by Isolates from Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Patients Are Heterogeneous and Insensitive to Fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(9). doi:10.1128/aac.01065-17
5. Sobel, J. D. (2016). Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):15-21
6. Grinceviciene, S., Ruban, K., Bellen, G., & Donders, G. G. G. (2018). Sexual behaviour and extra-genital colonisation in women treated for recurrent *Candida* vulvo-vaginitis. *Mycoses*. doi:10.1111/myc.12825
7. Donders, G. G. G., Grinceviciene, S., Bellen, G., & Ruban, K. (2018). Is multiple-site colonization with *Candida* spp. related to inadequate response to individualized fluconazole maintenance therapy in women with recurrent *Candida* vulvovaginitis? *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.024
8. Sobel, J. D., & Sobel, R. (2018). Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant *Candida* species. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(9), 971–977. doi:10.1080/14656566.2018.1476490
9. Sobel, J. D. (1992) Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis*; 14: 148-53
10. Miles, M.R., Olsen, L., Rogers, A. (1972). Importance of on intestinal reservoir. *JAMA*, 238:1836-7
11. Sobel, J. D. (2006). Management of recurrent vulvovaginal candidiasis: unresolved issues. *Curr Infect Dis Rep*, 8:481-6
12. Nelson, K.E., Weinstock, G.M. (2010). Human microbiome jumpstart reference strains consortium et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome science, 328:994-9

13. Hammad, N. M., El Badawy, N. E., Nasr, A. M., Ghramh, H. A., & Al Kady, L. M. (2018). Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism and Its Association with Susceptibility to Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *BioMed Research International*, 2018, 1–8. doi:10.1155/2018/7648152
14. Pendharkar, S., Brandsborg, E., Hammarström, L., Marcotte, H., & Larsson, P.-G. (2015). Vaginal colonisation by probiotic lactobacilli and clinical outcome in women conventionally treated for bacterial vaginosis and yeast infection. *BMC Infectious Diseases*, 15(1). doi:10.1186/s12879-015-0971-3
15. Hanson, L., VandeVusse, L., Jermé, M., Abad, C. L., & Safdar, N. (2016). Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 61(3), 339–355. doi:10.1111/jmwh.12472
16. Donders, G. G. G., Grinceviciene, S., Bellen, G., Jaeger, M., ten Oever, J., & Netea, M. G. (2018). Is non-response to fluconazole maintenance therapy for recurrent *Candida* vaginitis related to sensitization to atopic reactions? *American Journal of Reproductive Immunology*, 79(4), e12811. doi:10.1111/aji.12811
17. Abdallah, M., Augenbraun, M.H, McCormack, W. (2020). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Chapter 108: Vulvovaginitis and Cervicitis, 1462-73.
18. Van Schalkwyk, J, Yudin, MH, Yudin, MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, Van Schalkwyk J. (2015). Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37(3), 266–274. doi:10.1016/s1701-2163(15)30316-9
19. Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias. Guía de Práctica Clínica para el abordaje sindrómico del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital. Guía No. 16.(2013). ISBN: 978-958-8838-12-0 Bogotá. Colombia.
20. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64(3):75-78.
21. Brand, S. R., Degenhardt, T. P., Person, K., Sobel, J. D., Nyirjesy, P., Schotzinger, R. J., & Tavakkol, A. (2018). A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(6), 624. e1–624.e9. doi:10.1016/j.ajog.2018.03.001
22. Xie, H. Y., Feng, D., Wei, D. M., Mei, L., Chen, H., Wang, X., & Fang, F. (2017). Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd010496.pub2
23. Russo, R., Superti, F., Karadja, E., & De Seta, F. (2018). Randomized clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. doi:10.1111/myc.12883
24. Tso, G. H. W., Reales-Calderon, J. A., & Pavelka, N. (2018). The Elusive Anti-Candida Vaccine: Lessons From the Past and Opportunities for the Future. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.00897
25. Edwards, J. E., Schwartz, M. M., Schmidt, C. S., Sobel, J. D., Nyirjesy, P., Schodel, et al. (2018). A Fungal Immunotherapeutic Vaccine (NDV-3A) for Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis—A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 66(12), 1928–1936. doi:10.1093/cid/ciy185

Capítulo 4

Condilomatosis: diagnóstico y tratamiento

Dubán David Zuluaga Maldonado

Médico y Cirujano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Especialista en Epidemiología.
Docente de Cátedra. Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Universidad de Antioquia.

Introducción

El virus de papiloma humano (VPH) es responsable de la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, y es el agente etiopatogénico de múltiples patologías que van desde verrugas vulgares y verrugas cutáneas planas, verrugas anogenitales o condilomas hasta un subgrupo de genotipos virales, conocidos como virus de alto riesgo (VPH-AR), agentes carcinogénicos del cuello uterino, vagina, vulva, ano y región orofaríngea.

Epidemiología

La infección por el VPH y las verrugas anogenitales son la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. Se ha descrito que más del 75% de la población sexualmente activa ha contraído al menos un genotipo genital del VPH en algún momento de la vida. **(1)**

Se han identificado más de 200 genotipos del VPH, de los cuales, cerca de 40 infectan el epitelio de piel y mucosas de la región anogenital. Los tipos virales de bajo riesgo son responsables de las verrugas anogenitales; **(2)** los de alto riesgo, son responsables de los cánceres del tracto genital, especialmente de cáncer de cuello uterino, que se encuentra dentro de las cinco primeras causas de muerte por cáncer femenino en Colombia. **(3)**

Una revisión sistemática internacional que incluyó 37 estudios, demostró una incidencia anual de verrugas anogenitales que varía entre 160 y 289 casos por 100.000 individuos. La incidencia en mujeres del primer evento de verrugas anogenitales es de 120,5 por cada 100.000, mientras que la tasa de recurrencias de condilomas es de 110 por cada 100.000. En hombres, la incidencia es un poco mayor, tanto del primer episodio como de recurrencias, siendo de 137 y 163 por cada 100.000 individuos respectivamente. **(4)**

Los estudios basados únicamente en inspección ginecológica demuestran una prevalencia que puede alcanzar el 5,1%, **(4)** lo que supone un subregistro epidemiológico importante. La mayoría de los casos de verrugas anogenitales ocurren entre los 17 y 33 años. En mujeres, la edad en la que se realiza el diagnóstico con mayor frecuencia es especialmente entre los 20 y 24 años, coincidiendo con el inicio de la vida sexual y con la edad pico de infección por VPH. **(4)**

La actividad sexual es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de condilomas, solo se requiere del contacto piel a piel para contraer la infección; la promiscuidad y el tabaquismo favorecen la infección y el desarrollo de lesiones. **(1)** La diabetes, la terapia inmunosupresora y las inmunodeficiencias, especialmente la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), son los factores de riesgo más importantes para presentar casos graves de condilomatosis anogenital, resistencia a los tratamientos, recurrencias o asociación con malignidad. **(5, 7)**

Etiología

El VPH es un virus sin envoltura, con un genoma ADN de doble cadena que pertenece a la familia Papillomaviridae. Se han descrito más de 200 genotipos virales diferentes con afinidad específica por el epitelio de piel y mucosas del ser humano. **(2,8)**

El VPH puede clasificarse de acuerdo a su tropismo por piel y mucosas, así como por el riesgo de oncotransformación en tipos de bajo y alto riesgo. El 90% de las verrugas anogenitales son causadas por los genotipos virales de bajo riesgo 6 y 11. Es frecuente la coinfección con otros tipos virales, incluyendo los VPH-AR 16,18, 31, 33 y 35. **(8)** Los genotipos 6 y 11 también pueden infectar la mucosa conjuntival, nasal, oral, faríngea y laríngea, y son responsables de la papilomatosis laríngea. **(2)**

Los tipos genitales de VPH se transmiten a través del contacto con piel o mucosas infectadas. El virus invade las células de la capa basal del epitelio a través de microabrasiones. No se requiere la presencia de verrugas para transmitir la infección, sin embargo, su presencia implica alta carga viral y son altamente infecciosas. Una vez adquirida la infección por el VPH, inicia una fase latente que puede resolverse espontáneamente sin la aparición de ninguna manifestación clínica. En pacientes que desarrollan condilomas se han descrito periodos de incubación que pueden tardar semanas a meses. **(1)**

Estudios de cohortes en hombres y mujeres sexualmente activos han identificado una tasa de infección por los tipos 6 y 11 del VPH del 2%. La incidencia acumulativa de condilomas a 36 meses en mujeres infectadas por estos dos genotipos virales es del 64% y el periodo de incubación o latencia posterior a la detección del VPH es de 2,9 meses. **(9,10)**

Cuadro clínico

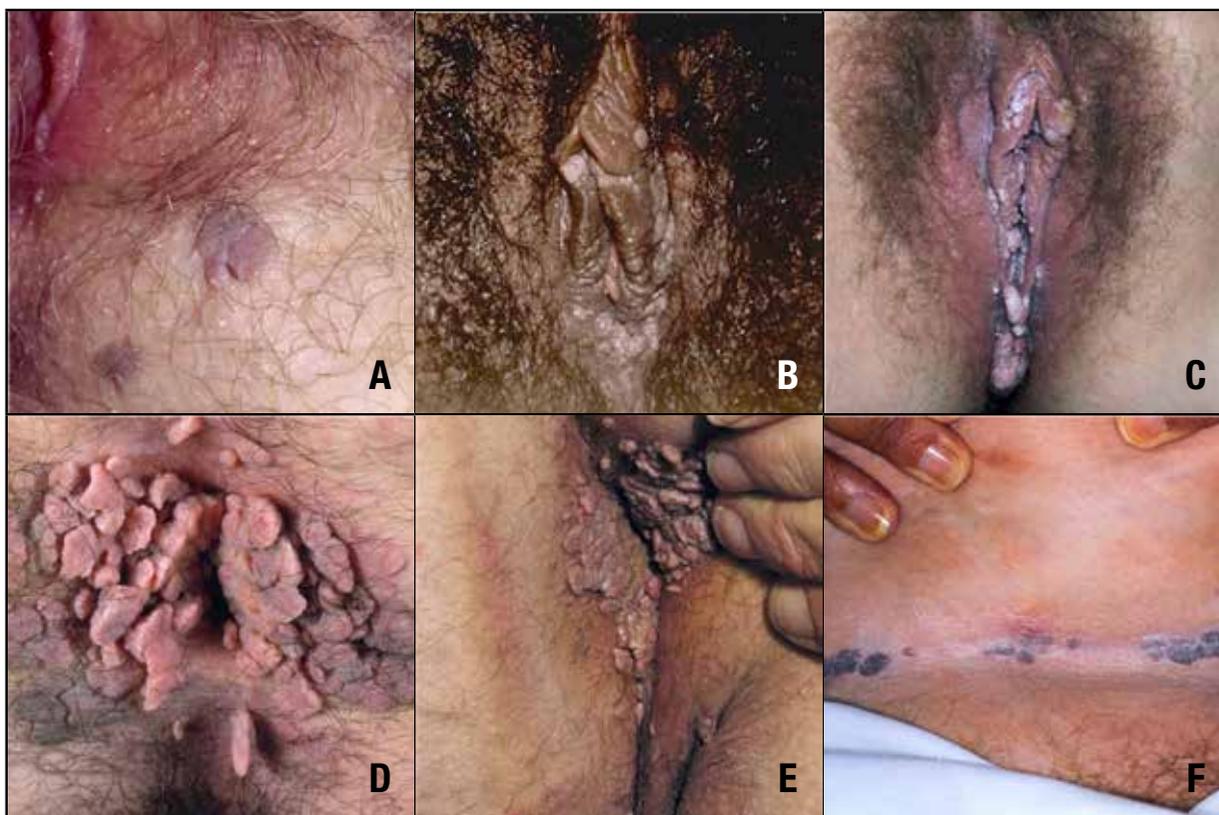
Las verrugas anogenitales o condilomas acuminados son producto del engrosamiento y la hiperqueratosis que sufren las células epiteliales infectadas de la epidermis o la mucosa genital. (11) Posterior a su aparición clínica las lesiones pueden incrementar en tamaño y número o regresar espontáneamente. (8) Se estima que las lesiones pueden desaparecer hasta en un tercio de los casos en el primer año. (1)

Clínicamente corresponden a protuberancias planas, papulares, pedunculadas o en forma de coliflor de color blanquecino, aunque, también pueden presentar color eritematoso, violáceo o café. Pueden ser únicas o múltiples y su tamaño puede variar desde un milímetro a varios

centímetros, afectando especialmente vulva, periné, ingle, regiones perianal y suprapúbica (figura 1); pueden afectar también el canal vaginal, anal y el meato uretral que en casos graves puede generar obstrucción del tracto urinario. Múltiples verrugas pueden coalescer formando grandes tumoraciones, especialmente en individuos inmunocomprometidos. (1,8,12)

Las lesiones usualmente son asintomáticas, sin embargo, en raras ocasiones y dependiendo del tamaño y la ubicación, pueden desencadenar prurito o dolor. (8)

La condilomatosis tiene un impacto psicológico y sexual importante, y muchas pacientes experimentan depresión, angustia, aislamiento social, así como problemas en la sexualidad y la vida de pareja y es esta una de las principales indicaciones del tratamiento. (12)



A. Verrugas vulvares. B y C. Condilomatosis vulvar y vaginal. D y E. Condilomas perianales. F. Verrugas violáceas suprapúbicas.
Fuente: Rosen, T. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Uptodate. Tomado en Enero 2020.

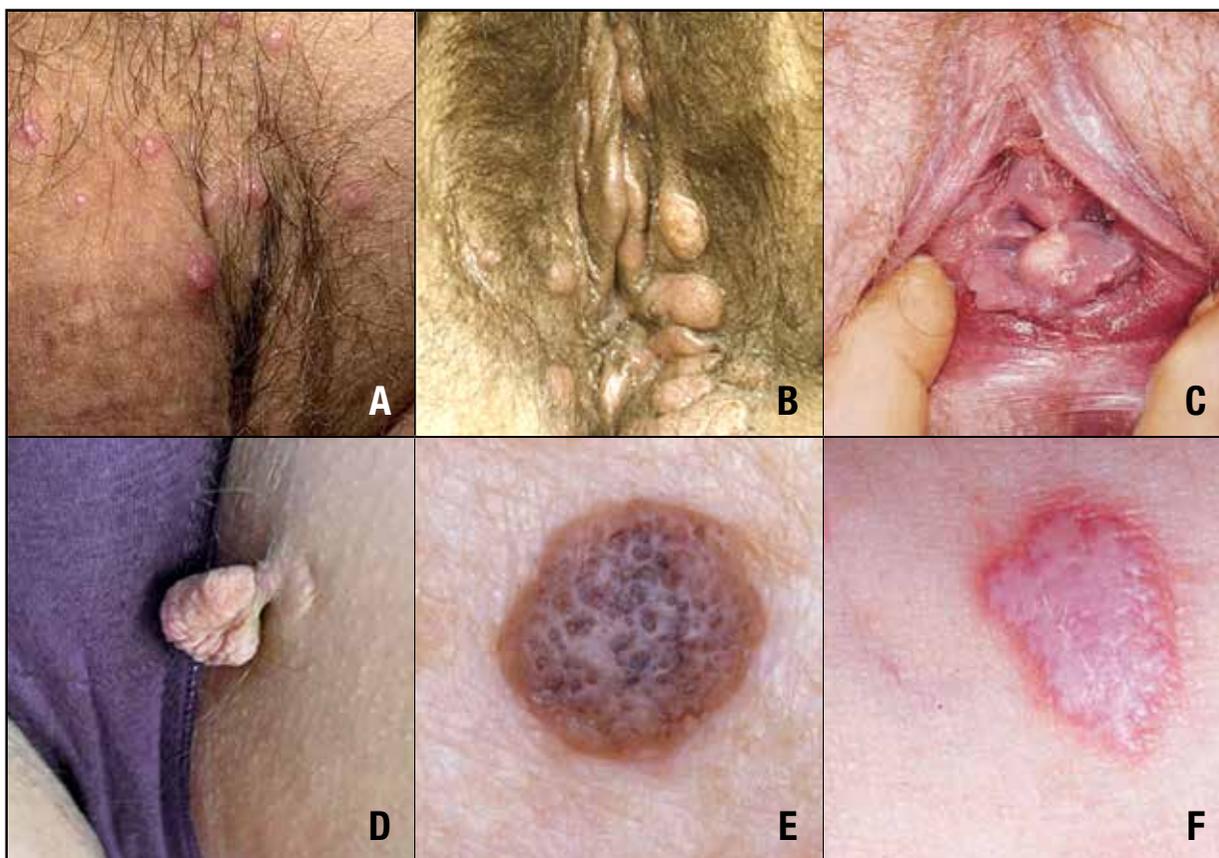
Figura 1. Condiloma acuminado con compromiso vulvar y perianal.

Diagnóstico

El diagnóstico de condilomatosis o verrugas anogenitales es clínico, a través de un examen ginecológico detallado y la inspección visual de lesiones características. El uso de luz brillante, dermatoscopio o la utilización de ácido acético sobre lesiones sospechosas puede ser de utilidad.

Debe realizarse una evaluación clínica detallada del canal vaginal y del cuello uterino, y descartar otras lesiones como vesículas o úlceras que sugieran otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) como herpes genital, chancroide, linfogranuloma venéreo y sífilis. (8,12)

Es indispensable un reconocimiento adecuado de las lesiones para no confundir el diagnóstico al de lesiones similares. El diagnóstico diferencial incluye lesiones por molusco contagioso, nódulos de Fordyce, condiloma lata, quistes epidermoides o sebáceos, acrocordón o fibroma blando, queratosis seborreicas y liquen plano (figura 2). (1)



A. Molusco contagioso. B. Condiloma lata de la sífilis. C. Quiste epidermoide. D. Acrocordón o fibroma blando. E. Queratosis seborreica. F. Liquen plano.

Fuentes: 1. Rosen, T. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Uptodate. 2. Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. Manuales Merck y MSD. Tomado en Enero 2020.

Figura 2. Diagnóstico diferencial de condiloma acuminado.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

La prueba para la detección de ácidos nucleicos (ADN) del VPH (Test VPH) no tiene utilidad en el diagnóstico ni el tratamiento de verrugas anogenitales y su uso no está recomendado, **(8)** sin embargo, en toda paciente con condilomatosis debe verificarse su estado de tamización para lesiones preinvasivas de cuello uterino. La guía de práctica clínica del ministerio de salud y protección social de Colombia, recomienda utilizar el Test VPH para tamización de lesiones preinvasivas de cuello uterino en mujeres mayores de 30 años. **(13)**

Toda paciente con diagnóstico de verrugas anogenitales debe recibir asesoría en anticoncepción y prevención de enfermedades de transmisión sexual, así como tamización para otras infecciones de transmisión sexual (ITS) como VIH, sífilis, virus de hepatitis B y C; debe ofrecerse también consejería a la pareja y se recomienda evaluación clínica en búsqueda de lesiones, así como tamización para ITS. **(8,12)**

No se recomienda la realización rutinaria de biopsia para confirmar el diagnóstico de condiloma acuminado. El estudio histopatológico tiene utilidad y debe ser realizado en los casos de condilomatosis severa, pacientes inmunocomprometidos, mujeres posmenopáusicas, lesiones que no responden al tratamiento convencional o que incrementan de tamaño durante la terapia.

Las lesiones con características sospechosas de displasia o malignidad como ulceración, sangrado o pigmentación atípica también requieren la realización de análisis histopatológico. **(8)**

Prevención

La estrategia de prevención más importante en la actualidad es la vacunación contra el VPH. Existe evidencia extensa de alta calidad, que demuestra la seguridad de las vacunas disponibles actualmente y que son altamente efectivas en la prevención de la infección por genotipos de alto riesgo del VPH y, por lo tanto, del desarrollo de lesiones preinvasivas de cuello uterino, así como de cáncer invasor. **(14)**

Actualmente existen tres vacunas disponibles: Cervarix® (genotipos 16 y 18), Gardasil® (genotipos 6, 11, 16 y 18) y Gardasil 9® (genotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Las vacunas que ofrecen protección contra los genotipos 6 y 11 previenen la aparición de condilomas, que son causados en un 90% por estos dos genotipos virales. La vacunación con Gardasil® ha demostrado efectividad del 70% - 78% en la prevención de verrugas vulvares y vaginales en mujeres

vacunadas entre los 16 y 24 años. En el subgrupo de mujeres sin inicio de vida sexual la efectividad fue del 100%. **(15)**

El uso del preservativo masculino ha demostrado protección parcial en mujeres con respecto a la adquisición del VPH y la aparición de verrugas anogenitales, además, el uso de condones favorece y acelera la resolución de las lesiones. **(12)** Las mujeres fumadoras tienen mayor riesgo de persistencia del VPH y de presentar verrugas anogenitales, mayor tasa de recurrencia y menor respuesta a los tratamientos, por lo que se recomienda el cese del tabaco. **(12)**

Tratamiento

Existen múltiples tratamientos médicos para erradicar verrugas anogenitales, con un fundamento común cito-destructivo, es decir, la destrucción directa del tejido verrucoso. Este efecto puede ser conseguido por efecto irritativo y ablativo propio del medicamento, o por un efecto inmunomodulador que estimule la destrucción de la lesión a través del sistema inmune del paciente. La crioterapia es un procedimiento ablativo mediado por congelamiento y lisis celular a través de nitrógeno líquido que tiene alta efectividad y pocos efectos adversos en el tratamiento de verrugas anogenitales; actualmente es considerada como una de las terapias de primera línea. **(16)**

Todos los tratamientos ablativos tienen efecto irritativo local y debe aplicarse con cuidado y precaución, conociendo sus efectos adversos. Clásicamente se ha sugerido su administración por el personal de la salud, sin embargo, existen algunos medicamentos y presentaciones que pueden ser aplicados directamente por el paciente para el tratamiento ambulatorio de lesiones pequeñas en zonas de fácil acceso. **(8)** Cuando se trata de lesiones extensas o tumorales, se prefiere el tratamiento quirúrgico con escisión o electrofulguración. **(16)**

Los medicamentos de primera línea son la podofilotoxina y el ácido tricloroacético (ATA), los cuales tienen efecto cito-destructivo directo; y el imiquimod que tiene efecto inmunomodulador. **(8)** Las verrugas blandas no queratinizadas tienen muy buena respuesta a la podofilotoxina y al ATA, mientras que las lesiones con alto grado de queratinización responden mejor a la crioterapia y al ATA; el imiquimod tiene utilidad en ambos tipos de lesiones. **(17)**

En general, se considera que todos los tratamientos ablativos tienen efectividad similar y la recurrencia postratamiento de lesiones puede presentarse sin importar el tratamiento realizado hasta en un 30% de los casos. (17)

La podofilina y el 5-fluorouracilo han sido utilizados en el tratamiento de condilomatosis, sin embargo, por su menor efectividad y mayor toxicidad se desaconseja su uso. (16,18)

En las tablas 1 y 2 se presentan los medicamentos de primera y segunda línea utilizados en el tratamiento de verrugas anogenitales, se describe su mecanismo de acción, modo de uso, dosis y las tasas de efectividad y recurrencia postratamiento.

Medicamento	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis y modo de uso	Efectos adversos y contraindicaciones	Efectividad	Tasa de recurrencia
Terapias cito-destructivas						
Podofiloxina	Extracto purificado de la Podofilina. Bloquea la división celular e induce muerte celular.	Gel 0,5%. Tubo 10 g. (Podox®, condylone®).	Aplicación por el paciente. Aplicar sobre la lesión dos veces al día durante tres días. Posteriormente descansar durante cuatro días. Puede repetirse el esquema por 4 a 6 semanas.	Baja absorción. Genera irritación local. Teratogenicidad.	45% - 83%	8% - 100%
Ácido tricloroacético (ata)	Agente cáustico corrosivo. Induce coagulación química de proteínas y necrosis celular.	Solución 80% - 90%.	Aplicación por el clínico. Aplicar sobre la lesión con hisopo cuidadosamente. Proteger la piel alrededor de la lesión con vaselina. Puede aplicarse cada semana por 4-6 semanas o hasta la desaparición de las lesiones. En caso de uso excesivo o sobre piel sana puede aplicarse bicarbonato de sodio al 5% como solución neutralizante.	Extremadamente corrosivo. Se requiere aplicación muy cuidadosa. Puede generar quemaduras en el área aplicada. Uso seguro en el embarazo.	70% (56% - 94%)	36%
Crioterapia	Genera necrosis, lisis celular y destrucción local.	Nitrógeno líquido. Spray.	Aplicación por el clínico. Aplicar sobre la lesión durante 30-60 segundos por disparo. Hasta 3 disparos por lesión en una sesión. Puede repetirse cada semana.	Irritación, edema y ulceración local. Dolor durante la aplicación. Seguro en el embarazo.	44% - 87%	12% - 42%
Terapias inmunomoduladoras						
Imiquimod	Agonista de receptor tipo Toll 7. Estimula la liberación de citoquinas e interferones, induce la respuesta inmune innata y celular. Disminuye la carga viral.	Crema 5%. Tubo 5-10 g. (Imik®, virosupril®, Aldara®).	Aplicación por el paciente. Aplicar sobre la lesión tres veces por semana antes de dormir. Debe lavarse 6-10 horas después de la aplicación. Puede repetirse el esquema por 16 semanas.	Inflamación e irritación local. Parece seguro en el embarazo, sin embargo, los datos son insuficientes (Cat C).	35% - 75%	6% - 26%
Sinecatequinas	Derivado de la hoja de Te 'Camellia sinensis', tiene propiedades antioxidantes, inmunomoduladoras y antiproliferativas, sin embargo, se desconoce su mecanismo de acción exacto.	Unguento 10%. (Veregen®, Catephen®)	Aplicación por el paciente. Aplicar sobre la lesión tres veces al día por hasta 16 semanas. No debe aplicarse en canal vaginal ni en el ano. Evitar el contacto con mucosas.	Inflamación e irritación local. Está contraindicado en caso de herpes genital activo o inmunodeficiencias. No existe información sobre su uso en el embarazo.	47% - 59%	7% - 11%

Medicamento	Mecanismo de acción	Presentación	Dosis y modo de uso	Efectos adversos y contraindicaciones	Efectividad	Tasa de recurrencia
Terapias citodestructivas						
5-Fluorouracilo	Antimetabolito que interfiere con la síntesis de ADN induciendo la muerte celular.	Crema 5%	Aplicación por el paciente. Múltiples esquemas de dosificación descritos según tolerancia del paciente, desde aplicación diaria hasta una vez por semana, por varias semanas.	Dolor local, inflamación, ulceración, vulvo-vaginitis. Contraindicado en el embarazo. No se recomienda como terapia de primera línea.	65%	40%
Podofilina	Resina derivada de la planta Podophyllum. Bloquea la división celular e induce muerte celular.	Solución 20%. Frasco 5 mL (Condilom®, Condiver®, Condimax®)	Aplicación por el clínico. Aplicar con hisopo sobre la lesión. Puede repetirse la aplicación cada semana por máximo 4 a 6 sesiones. Máximo 0,5 mL por sesión. Dejar secar y lavar 1 a 4 horas después de la aplicación.	Mayor riesgo de absorción y toxicidad sistémica. Teratogénico. Su uso se restringe solo si otros medicamentos no están disponibles. Genera irritación y ulceración local.	Menor efectividad que la Podofilotoxina, con mayor tasa de recurrencias y efectos adversos por lo que se desaconseja su uso respecto a otras terapias.	
Terapias inmunomoduladora						
Interferón	Proteína con propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas. Tiene acción en la inmunidad innata y celular.	Ampolla	Aplicación por el clínico. Aplicación inyectable intralesional de 0,5 – 1,5 millones de unidades por lesión, 2 a 3 veces por semana por máximo tres semanas. Su uso se restringe como terapia adyuvante a la cirugía o terapia ablativa en casos refractarios de la enfermedad.	Efectos locales: dolor, inflamación, ulceración. Efectos sistémicos: Síntomas similar a la influenza, fatiga, anorexia. Contraindicado en el embarazo.	44%	21%

Tratamiento realizado por el paciente

Las verrugas genitales pequeñas y limitadas a la vulva, periné y región perianal pueden ser tratadas de forma ambulatoria con terapia médica aplicada por el paciente. Es indispensable enseñar con claridad el modo de uso para evitar eventos adversos y supervisar la resolución de las lesiones.

La podofilotoxina en gel 0,5% y el imiquimod crema 5% son las terapias de primera línea, con recomendación 1A (recomendación fuerte sobre su uso con evidencia de alta calidad). **(8,12)** La desaparición de las lesiones suele presentarse en las primeras 3-4 semanas en el caso de podofilotoxina y puede utilizarse por 4-6 semanas, aunque se ha descrito su uso con supervisión médica hasta 16 semanas. **(8,12)** La presentación de podofilotoxina 0,15% es menos efectiva **(19)**. El imiquimod tiene respuesta más lenta, con desaparición de lesiones en 8 semanas y el tratamiento puede extenderse hasta por 16 semanas. **(12,20)** Las presentaciones con concentraciones menores de imiquimod (2,5% y 3,75%) parecen ser menos efectivas, sin embargo, no hay estudios que las comparen directamente con la concentración convencional del 5%. **(12)**

Las sinecatequinas, medicamento derivado de la hoja de té 'Camellia sinensis', son un tratamiento reciente de primera línea y con recomendación 1A para aplicación directa por el paciente, **(12)** sin embargo, tiene un costo elevado y baja disponibilidad en Colombia.

El 5-fluorouracilo en ungüento 5%, ha sido usado en el tratamiento de condilomas con efectividad, pero debido a sus múltiples efectos adversos locales y la alta tasa de recurrencia no se recomienda como terapia de primera línea. **(16)**

Tratamiento dirigido por el clínico

La presencia de múltiples lesiones, el compromiso de mucosas como vagina, uretra y ano, o la falla terapéutica al tratamiento ambulatorio son una indicación para la terapia ablativa o quirúrgica dirigida por el clínico. Las terapias de primera línea son el ácido tricloroacético y la crioterapia. **(12,16)**

La crioterapia es un tratamiento de primera línea, con alta efectividad y amplia disponibilidad en el medio, tiene recomendación 1A en el tratamiento de verrugas anogenitales. Puede ser aplicado en región uretral, anal, y

vulvar y puede ser utilizado en el embarazo. **(12)** El ácido tricloroacético 80% - 90% (ATA), es un agente cáustico corrosivo altamente efectivo y ampliamente usado en el tratamiento de verrugas anogenitales, tanto en piel como en mucosas y es seguro en el embarazo. Su aplicación debe ser realizada por el clínico de forma cuidadosa y únicamente sobre la lesión, ya que puede desencadenar inflamación y ulceración. Pueden realizarse aplicaciones semanales por 4-6 semanas o hasta la desaparición de las lesiones. **(8,12,16)** Los interferones tienen actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora y se han utilizado con éxito en verrugas anogenitales con aplicaciones inyectables intralesionales, su aplicación se asocia con síntomas similar a la influenza, dolor local, síntomas generales, anorexia. La utilidad del interferón en el tratamiento de verrugas genitales se restringe al tratamiento de lesiones refractarias en conjunto con tratamientos cito-destructivos o cirugía. **(12,21)**

Tratamiento quirúrgico

Las pacientes con enfermedad extensa o multifocal, compromiso de mucosas o casos refractarios al tratamiento, pueden beneficiarse de tratamiento quirúrgico. Puede realizarse resección de las lesiones con bisturí frío o electrocauterio. La cirugía ofrece mayores tasas de éxito y no se requieren múltiples visitas, a diferencia del tratamiento ablativo. Las desventajas son el requerimiento de anestesia y el riesgo de cicatrización anormal. **(12)**

El láser con dióxido de carbono, la terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico y la aspiración ultrasónica, son novedosas modalidades de tratamiento de condilomas anogenitales, pero el requerimiento de entrenamiento y equipos especializados y su alto costo limita su disponibilidad. **(12,16)**

Escenarios clínicos

Enfermedad limitada a la vulva

Se recomienda el tratamiento con podofilotoxina 0,5% o imiquimod 5% como tratamiento ambulatorio de lesiones pequeñas que comprometen pequeñas áreas de la vulva y el periné.

Si no hay respuesta en las primeras tres semanas del tratamiento con podofilotoxina o desaparición completa de las lesiones en 6-12 semanas, se recomienda cambiar por imiquimod u ofrecer tratamiento dirigido por el clínico con ATA o crioterapia. (12,22)

En el caso de verrugas genitales que comprometen áreas extensas de la vulva o la presencia de múltiples lesiones (> 5 lesiones), se recomienda iniciar el tratamiento con ATA o crioterapia.

Ante la presencia de lesiones voluminosas o tumorales se recomienda como primera línea el tratamiento quirúrgico con escisión o electrofulguración, seguido de terapia médica tópica de lesiones residuales o satélites con ATA o crioterapia. (8,12,16)

Las lesiones refractarias al tratamiento pueden beneficiarse del uso de interferón intralesional como tratamiento adyuvante a la terapia ablativa y quirúrgica. (12,21)

Compromiso de canal vaginal, uretra, cérvix o ano

La condilomatosis que afecta vagina y cérvix, y el compromiso en región uretral o anal, requiere tratamiento dirigido por el clínico sin importar el tamaño o el número de las lesiones.

Las lesiones en canal vaginal deben ser tratadas idealmente con ATA o escisión quirúrgica. El uso de crioterapia en canal vaginal es controversial por el riesgo descrito de perforación y fístula. (8,16)

Las lesiones exofíticas en cérvix requieren siempre la realización de colposcopia y biopsia. Una vez confirmado el diagnóstico de condiloma se prefiere el tratamiento con resección quirúrgica, aunque también pueden utilizarse métodos ablativos como crioterapia o ATA.

El compromiso por condilomas periuretrales o sobre el meato uretral deben ser tratados de forma especializada por el riesgo de estenosis uretral; se prefiere la resección quirúrgica o el tratamiento con crioterapia. El uso de ATA puede desencadenar inflamación, ulceración y favorecer estenosis uretral. Las verrugas en el canal anal pueden ser tratadas con crioterapia, ATA o resección quirúrgica. (8,12)

El uso de podofilotoxina e imiquimod ha sido descrito para el tratamiento de lesiones en mucosas, únicamente si las verrugas son claramente visibles desde su base y son de pequeño tamaño. (12)

Condilomatosis en la paciente con VIH

La inmunosupresión, y especialmente la infección por VIH, es un factor de riesgo que favorece el desarrollo de condilomatosis; adicionalmente, la presentación clínica suele ser agresiva, con menor respuesta al tratamiento y mayor tasa de recurrencia. (12,17)

Debe realizarse biopsia de las lesiones previo al tratamiento, ya que las pacientes con inmunodeficiencias tienen mayor riesgo de coinfección por VPH-AR y neoplasia de alto grado sobre las lesiones condilomatosas. (16)

Se utilizan los mismos esquemas de tratamientos que en la población general, aunque se prefiere el uso de imiquimod por el efecto inmunomodulador. Se ha demostrado mayor efectividad del imiquimod comparado con otros medicamentos en pacientes con VIH (12,23,24). El uso de cidofovir parece prometedor como tratamiento de condilomas en pacientes inmunocomprometidos, pero la evidencia disponible actualmente es insuficiente para establecer una recomendación respecto a su uso. (16)

La supresión de la carga viral de VIH así como la recuperación del conteo de linfocitos T CD4, son indispensables en el tratamiento de condilomatosis por lo que debe garantizarse tratamiento antirretroviral altamente efectivo.

Embarazo y parto en la paciente con condilomatosis

Los cambios fisiológicos durante la gestación implican una disminución en la inmunidad celular, lo que favorece un incremento en la carga viral del VPH. La gestación puede favorecer el incremento en número y tamaño de condilomas y mayor tasa de recurrencia postratamiento. (16) Las indicaciones de tratamiento son similares a la población general. Todas las lesiones en canal vaginal y periné deben ser tratadas con el objetivo de evitar obstrucción de la vía del parto. (12)

El uso de podofilina, podofilotoxina, interferón y 5-fluorouracilo están contraindicado por sus efectos teratogénicos. Si bien, no se ha demostrado efectos teratogénicos en humanos con el uso de imiquimod y sinecatequinas, la evidencia es insuficiente y no se recomienda su uso. **(8)**

El ATA no tiene absorción sistémica y se ha demostrado su seguridad durante la gestación, por lo que es considerado el medicamento de elección. El tratamiento durante la segunda mitad del embarazo tiene mayor efectividad y menor tasa de recurrencia. **(8,12,16)**

La crioterapia también se considera un tratamiento efectivo y seguro en el embarazo. **(25)** Las lesiones voluminosas deben ser tratadas de forma quirúrgica. **(12,16)**

Los hijos de madres con verrugas anogenitales durante la gestación y el parto tienen mayor riesgo de infección en mucosa orofaríngea, conjuntival y laríngea por los genotipos 6 y 11 del VPH. La papilomatosis laríngea durante la infancia es una enfermedad grave relacionada con la transmisión vertical de la infección. Afortunadamente, parece ser una complicación muy rara de la infección perinatal por VPH, que ocurre en aproximadamente 4 niños por cada 100.000 nacidos vivos; **(12,26)** sin embargo, algunos estudios sugieren riesgos mucho mayor, con incidencia de 1 en 400 cuando las verrugas anogenitales se encuentran en el canal del parto al momento del nacimiento. **(16,27)**

El tratamiento y la desaparición de las lesiones durante la gestación no garantiza la erradicación de la infección por el VPH y el riesgo de transmisión vertical puede continuar. **(16,28)**

Respecto a la vía del parto, no se ha demostrado un beneficio de la cesárea en la reducción del riesgo de infección perinatal por VPH, y se ha confirmado la presencia viral en tejido placentario y fetal incluso en partos por cesárea con membranas íntegras, lo que sugiere que la transmisión vertical ocurre también de forma antenatal. **(28)**

La evidencia disponible actualmente no demuestra beneficios de la cesárea como vía del parto en pacientes con infección por VPH y verrugas anogenitales, y la indicación quirúrgica del parto debe restringirse a los casos de condilomatosis severa en canal vaginal que genere fenómeno obstructivo del canal del parto. **(12,16)**

Tumor de Buschke – Lowenstein

La manifestación clínica más grave de la infección por el VPH 6 y 11 es la condilomatosis gigante, también conocido como tumor de Buschke - Lowenstein. Es una enfermedad muy rara, que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con inmunodeficiencias, especialmente la coinfección con VIH.

Clínicamente se manifiesta como lesiones condilomatosas gigantes con capacidad infiltrativa y destrucción local, deformando la anatomía de la región vulvar, vaginal, perineal y perianal. Puede comprometer también el meato uretral y el canal anal **(figura 3)**. Los casos agresivos de la enfermedad pueden presentarse con crecimiento rápido y favorecer el desarrollo de fístulas. Es frecuente la aparición de linfadenopatías locales.

Histológicamente es una entidad benigna con escasa atipia celular, sin embargo, el desarrollo de carcinoma verrucoso se ha descrito hasta en un 20% de los casos, por lo que algunos autores lo consideran una variante intermedia entre el condiloma acuminado y el carcinoma verrucoso. La transformación maligna parece estar relacionada con la presencia de VPH-AR en las lesiones, especialmente los tipos 16 y 18. **(29)**

El pilar del tratamiento es quirúrgico, mediante resección local amplia de las lesiones y en ocasiones, puede ser necesaria la cirugía radical. Los métodos ablativos solo deben ser utilizados para tratar lesiones satélites o residuales después de la cirugía.

Los casos en los que se confirma histológicamente asociación con malignidad tienen alta mortalidad y deben ser tratados de forma interdisciplinaria por oncología clínica, radioterapia y ginecología oncológica.



Tumor de Buschke - Lowenstein o Condiloma Gigante de la Vulva y lesiones por Molusco Contagioso.
Fuente: Propiedad del autor.

Figura 3. Tumor de Buschke – Lowenstein

Conclusiones

Las verrugas anogenitales son una enfermedad frecuente relacionada con la infección por el VPH, con un impacto en la salud física, psicológica y sexual de las pacientes y sus parejas.

El reconocimiento de las lesiones es suficiente para realizar un diagnóstico clínico y no se requieren ayudas diagnósticas especializadas ni análisis histopatológicos rutinariamente. La consejería en anticoncepción y prevención de ITS debe ser realizada a la paciente y su pareja.

Los tratamientos ablativos son efectivos en la mayoría de los escenarios, los medicamentos de elección son la podofilotoxina y el imiquimod para uso directo por el paciente y el ATA y la crioterapia para uso dirigido por el clínico. La supervisión médica del tratamiento es esencial para evaluar una adecuada respuesta al tratamiento y la desaparición completa de las lesiones.

Lecturas recomendadas

1. Rosen T. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Callen, J (Ed.). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019;1–33. [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=condyloma+acuminata&selectedTitle=2~120#H852772693
2. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. Hirsch, M (Ed.), Uptodate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019;1–35. [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=condyloma%20acuminata&topicRef=8031&source=see_link
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, Bray, F. (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
4. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis 2013 Jan 25;13:39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347441>
5. Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. J Am Acad Dermatol. 2012 Jun;66(6):867.e1-14; 881–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22583720>
6. Yong M, Parkinson K, Goenka N, O'Mahony C. Diabetes and genital warts: an unhappy coalition. Int J STD AIDS. 2010 Jul;21(7):457–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852193>
7. Kaderli R, Schnüriger B, Brügger LE. The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. Int J Colorectal Dis. 2014 Aug;29(8):899–908. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935346>
8. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Vol. 64, MMWR Recommendations and Reports. 2015. 1–138 p.
9. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S-K, Kuypers JM, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis. 2005 Mar 1;191(5):731–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688287>
10. Arima Y, Winer RL, Feng Q, Hughes JP, Lee S-K, Stern ME, et al. Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. J Infect Dis. 2010 Oct 15;202(8):1181–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812849>
11. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. Br J Dermatol. 2014;171(4):696–712.
12. Gilson R, Nugent D, Niklas R, Ballesteros J, Ross J. 2019 European Guideline for the Management of Anogenital Warts. International Union Against Sexually Transmitted Infections. 2019;1–33. [Internet]. Disponible en: <https://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2019/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf>
13. González, M et al. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía completa. (2014). [Internet]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_Cuello_Uterino/gpc_c_uterino_completa.aspx
14. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano. 2016;10:1–218. [Internet]. Disponible en: [http://www.iets.org.co/Archivos/14/Informe de la evaluación de la vacuna contra el VPH.pdf](http://www.iets.org.co/Archivos/14/Informe%20de%20la%20evaluaci3n%20de%20la%20vacuna%20contra%20el%20VPH.pdf)

15. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1928–43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494926>
16. Carusi D. Condylomata acuminata (anogenital warts): Treatment of vulvar and vaginal warts. Barbieri, R (Ed.), Uptodate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019;1–32. [Internet]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-treatment-of-vulvar-and-vaginal-warts?search=condyloma%20acuminata&source=search_result&selectedTitle=3~80&usage_type=default&display_rank=3
17. Gilson R, Nathan M, Sonnex C, Lazaro N, Keirs T. UK National Guidelines on the Management of Anogenital Warts 2015. Clinical Effectiveness Group British Association for Sexual Health and HIV. 2015;1–24. [Internet]. Disponible en: <https://www.bashhguidelines.org/media/1075/uk-national-guideline-on-warts-2015-final.pdf>
18. Lacey CJN, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect*. 2003 Aug;79(4):270–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902571>
19. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2017;93(3):155–61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803240>
20. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2008 Apr;35(4):346–51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360317>
21. Yang J, Pu Y-G, Zeng Z-M, Yu Z-J, Huang N, Deng Q-W. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2009 Sep 21;9:156. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19772554>
22. Beutner KR, Reitano M V, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis*. 1998 Oct;27(4):796–806. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9798036>
23. Conant MA. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jul;43(1 Pt 2):S27–30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861104>
24. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect*. 2017;93(8):543–50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637906>
25. Matsunaga J, Bergman A, Bhatia NN. Genital condylomata acuminata in pregnancy: effectiveness, safety and pregnancy outcome following cryotherapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Feb;94(2):168–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3828256>
26. LaCour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012 Apr;25(2):93–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21600804>
27. Kashima HK, Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis. Clinical overview and management principles. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1987 Jun;14(2):581–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2829085>
28. Patsner B, Baker DA, Orr JW. Human papillomavirus genital tract infections during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1990 Jun;33(2):258–67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2161719>
29. Hernández-Tiría MC, Salamanca-Mora S, Cruz-Garnica A. Tumor de Buschke-Lowenstein: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2016 Mar 31;67(1):61. Disponible en: <http://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/369>

Capítulo 5

Virus del papiloma humano y su vacuna una mirada clínica

Germán García Soto

Ginecólogo Oncólogo, Universidad de Antioquia, Clínica El Rosario
Hospital Universitario San Vicente Fundación

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Generalidades

El Virus del Papiloma Humano (VPH), es un virus de ADN de doble cadena constituido por 8 mil nucleótidos ensamblados en forma circular que contiene varias regiones de importancia clínica y de las cuales las más relevantes son las regiones Late (L), las regiones Early (E) y las regiones de control. Es considerado un virus fastidioso, es decir, difícil de cultivar en el laboratorio.

Su apariencia es esférica, similar a una pelota de golf y en su superficie presenta las proteínas de la cápside, especialmente la proteína L1 que es la principal responsable de la respuesta inmunológica y base constitutiva para el desarrollo de las vacunas profilácticas. (1)

Desde tiempos remotos se reconocen las verrugas genitales como una infección de transmisión sexual y se han identificado diferentes vías de transmisión como el contacto piel a piel, transmisión vertical, a través de fomites, todo esto sobre la base de que se trata de un virus que tiene especial tropismo por los epitelios (epiteliotropo). (2)

En su potencial oncogénico tienen la mayor importancia los genes de la región Early, especialmente E6 y E7 que interactúan con los genes supresores de tumores P53 y Rb, e inhiben la capacidad de inducir apoptosis de estos genes lo que conlleva a la inmortalización del queratinocito y da inicio a la transformación maligna de los epitelios. Los genes E2 y E5 interactúan con el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y el Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF), para promover la replicación celular y facilitar el proceso de malignización. (3)

Ciclo de vida del virus

El ciclo de vida del virus en el epitelio se inicia con su ingreso a través de microfisuras que se presentan en la actividad sexual, luego alcanza los estratos basales donde inicia sus procesos replicativos y de maduración hacia el estrato córneo donde la partícula viral está completamente ensamblada y lista para ser descamada con el potencial de infectar nuevos hospederos y asegurar la transmisión de la infección de un ser humano a otro. Las proteínas *early* y *late* reciben esos nombres por el momento en el ciclo de vida en que son sintetizadas; es así, que los genes de la región E se sintetizan temprano en los estratos basales del epitelio y las

proteínas de la región L se sintetizan tarde en los estratos más superficiales, justo antes de la descamación de las partículas virales con capacidad de infección. (4)

Depende de los mecanismos inmunológicos de cada individuo, el control de la infección para detener el daño celular y la generación de las lesiones que caracterizan la infección por VPH. Se reconocen tres estados en el proceso de la enfermedad:

Infección latente. Cuando solo se aprecian alteraciones en la citología o en las pruebas de detección del ADN del virus, pero en la colposcopia no se aprecian las lesiones.

Infección subclínica. Cuando en la colposcopia se aprecian lesiones en cérvix, vagina o vulva que no son visibles a simple vista; requieren del ácido acético y de la magnificación para ser visualizadas.

Infección clínica. Se da cuando la misma paciente se aprecia las lesiones y la motiva a consultar.

No se recomienda el tratamiento de las infecciones latentes, ya que no es posible la erradicación del virus de todo el epitelio infectado y se establece una analogía como el campo y la semilla, cuya erradicación completa no es posible con medios médicos; en relación con las lesiones clínicamente visibles no hay duda de su posibilidad de ser tratadas con múltiples medios químicos o físicos; y por último, puede ser discutido el valor del tratamiento de las lesiones subclínicas ya que no se sabe cual va a ser su comportamiento, si hacia la progresión o hacia la desaparición y con la intervención médica podríamos generar daño del órgano con repercusiones sexuales y reproductivas.

Normalmente el proceso oncogénico toma varios años y se inicia con la infección que se hace persistente. Se sabe que el 90% de las infecciones se erradican naturalmente en un período de dos años. Durante la infección persistente se inician cambios de transformación que en su secuencia son la lesión intraepitelial de bajo grado, lesión intraepitelial de alto grado, el carcinoma in situ y el carcinoma infiltrante. Dado que este proceso de malignización toma varios años, el control citológico de toda mujer con vida sexual activa, debería permitir su diagnóstico oportuno para ser detenido con la intervención médica en un estadio inicial sin mayores repercusiones para la salud de la mujer; (5) es así, como podría

decirse que de una población de 10 millones de personas con la infección latente o subclínica, se podrían esperar 15.000 casos de cáncer de cérvix en un periodo de 20 años o más, si no se hace tamización citológica, cosa que se evitará con un adecuado proceso de tamización que permita detectar lesiones de bajo o alto grado y ser tratadas oportunamente.

Sobre la respuesta inmune natural a la infección por el VPH se desconocen muchos aspectos a partir del hecho de que esta infección no ocasiona viremia y de esta forma evade el sistema inmune. No induce una respuesta inflamatoria y no participan células presentadoras de antígenos, procesos esenciales en las respuestas inmunológicas convencionales. Se considera que la respuesta de anticuerpos es contra la proteína L1 tipospecíficos. (6) Se reconoce participación importante de la respuesta inmune de tipo celular, a partir de la evidencia del comportamiento más agresivo de la infección en pacientes inmunocomprometidos por la infección con el VIH en los cuales la progresión a lesiones de alto grado y cáncer, se da con mayor frecuencia y rapidez. (6)

El rol que desempeña la infección por el VPH en la génesis del cáncer de cérvix ha sido reconocido como necesario, pero no suficiente en el sentido de que sin el virus no se genera este tipo de cáncer, pero que su sola presencia no determina que la enfermedad se desarrollará. En múltiples estudios de casos y controles en el mundo, en los que se determina la presencia del virus en biopsias de tumores y se compara con la presencia del virus en cérvix sin cáncer se ha encontrado que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de cérvix comparando aquellos que tienen la infección con los que no la tienen, alcanza en algunos países valores tan altos como 276,8 en Filipinas o 208,1 en Paraguay. (7) Esta evidencia resulta una prueba contundente de la relación causal del VPH en el cáncer de cérvix, pero en la que también participan otros factores como el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales, la promiscuidad, etc.

El estudio de la infección por VPH cobra más importancia en la medida en que se relaciona cada vez más con otros tipos de cáncer distintos del cáncer de cérvix, como el cáncer de vulva, cáncer de pene, cáncer de canal anal, orofaringe y cavidad oral (8). Todos estos desenlaces diferentes del cáncer de cérvix se han estudiado en análisis de costo-efectividad de las vacunas contra el VPH, para encontrar una mejor relación costo-beneficio que permita su uso masivo en poblaciones de bajos ingresos económicos.

La doctora Nubia Muñoz y sus colaboradores realizaron un estudio observacional con 1610 mujeres con vida sexual activa, que en el punto de partida del estudio fueran negativas para la infección por VPH según la citología, las pruebas serológicas y las pruebas de detección del ADN viral. En un período de vigilancia de 4 años encontraron 269 infecciones por virus de alto riesgo y 124 por virus de bajo riesgo. Se resalta de estos hallazgos, que el primer virus de alto riesgo fue el 16 pero el segundo no fue el 18 como en casi todo el mundo, sino el 58, con lo cual se verifica que puede haber diferencias geográficas sobre los tipos de virus más prevalentes en diferentes regiones del mundo. (9) En relación con los virus de bajo riesgo no hubo diferencias y se identificó que los más comunes son el 6 y el 11 como en el resto del mundo.

En otro análisis similar, pero a nivel mundial sobre una muestra de 1739 mujeres se demostró que los virus de alto riesgo más comunes en las pacientes con cáncer de cérvix, son los tipos 16 y 18, seguidos por el 45 y el 31. (10) Esta evidencia explica porqué las vacunas han incluido inicialmente los tipos 16 y 18 como el blanco de la vacunación para lograr el mayor impacto en la prevención de esta enfermedad.

Pruebas de detección del ADN viral

El principio racional para el uso de las pruebas de detección del ADN viral tiene que ver con la baja sensibilidad de la citología como prueba de tamización, que obliga a su repetición frecuente para detectar más pacientes que pueden tener displasia cervical. Dado su papel fundamental en el origen del cáncer de cérvix y las lesiones precursoras, puede decirse que, si no se detecta el ADN del virus en la muestra del cérvix, la probabilidad de tener estas alteraciones es remota; en este sentido, se trata de un examen con una sensibilidad muy alta aunque su especificidad no es tan buena, toda vez, que la presencia del ADN del virus no indica que la paciente tenga displasia y, en la mayoría de los casos se tratará de una infección transitoria.

Las pruebas de detección del ADN viral se usan en varios escenarios clínicos, a saber: como prueba de tamización primaria única, como tamización en conjunto con la citología, como paso a seguir ante algunas alteraciones citológicas y como pruebas de vigilancia después del tratamiento del NIC en algunas pacientes. (11)

Los dos métodos de detección más comúnmente usados son la Captura Híbrida 2 y la Reacción en Cadena de la Polimerasa y se plantea su uso en la genotipificación de las muestras de citología, dada la importancia que tienen las infecciones persistentes por virus de alto riesgo en la progresión a lesiones cervicales de alto grado. En particular, se ha descrito que las pacientes con citología normal pero positivas por más de un año para el ADN del virus 18, ameritarían una muestra endocervical por su relación con lesiones glandulares que son difíciles de detectar por citología. (11)

Las pruebas de detección del ADN viral en conjunto con la citología, se justifican sobre la base de que la sensibilidad y especificidad de la citología no son óptimas y pueden dejar pasar inadvertidas lesiones de alto grado o remitir en exceso pacientes con lesiones de bajo grado, situaciones en las cuales el complemento con la prueba de detección viral, dada su mayor sensibilidad, mejora la calidad de la tamización para definir las pacientes que irán a más estudios.

Las pacientes con citología anormal y prueba de ADN positiva tienen alto riesgo de tener o de desarrollar lesiones intraepiteliales o cáncer, y de esta forma, se pueden reducir los resultados falsos negativos de la citología y mejorar la sensibilidad.

Para pacientes con citologías anormales, pero no concluyentes se recomienda la prueba del ADN viral, si es negativa se deja en tamización rutinaria y si es positiva se envía a colposcopia. (11)

En las mujeres que han sido tratadas por NIC, el seguimiento normal consiste en controles citológicos a los 6, 12 y 24 meses. Se plantea que adicionar la prueba del ADN viral a las citologías de control mejora la sensibilidad y el valor predictivo negativo con lo cual se podrían ver solo a los 6 meses y si son negativos, volver a verla a los 24 meses. (11)

En un metanálisis sobre las aplicaciones clínicas de las pruebas de detección del ADN de VPH, Arbyn y cols., (12) presentan los usos más comunes en citologías equívocas o anormalidades citológicas de bajo grado, predicción del resultado terapéutico después del tratamiento del NIC y en la tamización primaria. Se concluye que la Captura Híbrida 2 es más segura que la citología repetida para hacer el triage de pacientes con alteraciones citológicas equívocas, por su mayor sensibilidad y similar especificidad. Después del tratamiento del NIC, la Captura Híbrida detecta más

fácilmente la persistencia o recurrencia que los controles citológicos. En tamización primaria la Captura Híbrida detecta 23 % más NIC 2 - 3 o cáncer que la citología convencional.

Existe suficiente evidencia de que las pruebas de detección del ADN del VPH son superiores a la citología en el triage de alteraciones citológicas equívocas y en la evaluación postratamiento del NIC.

Vacunas contra el virus del papiloma humano

Todo este conocimiento en relación con el papel del VPH en el desarrollo del cáncer de cérvix ha permitido la producción de una vacuna altamente efectiva contra esta infección, con tasas de eficacia que superan el 90 % cuando se comparan las infecciones adquiridas por la población vacunada versus la población que recibió placebo.

En los ensayos clínicos que han realizado las dos casas matrices, Merck y Glaxo, se han involucrado más de 60.000 mujeres en todo el mundo con diferentes perfiles epidemiológicos, lo cual ha permitido medir la eficacia según la historia sexual de la mujer y compararla entre las mujeres según el número de compañeros sexuales. Es así, como se sabe que la mujer ideal para ser vacunada por la mayor eficacia de la vacuna es la mujer que aún no ha iniciado su vida sexual y que en análisis más rigurosos sobre la eficacia, ésta desciende de forma importante en mujeres con vida sexual previa a la vacunación.

La doctora Luisa Villa y cols., (13) presentan un ensayo clínico aleatorizado con más de 500 mujeres que en la línea de inicio del estudio eran negativas para la infección en citología, serología y ADN. En un período de vigilancia de 30 meses encuentran una eficacia del 90 % al comparar las infecciones adquiridas con esos genotipos de la vacuna cuadrivalente (6,11,16 y 18) entre las que recibieron la vacuna y las que recibieron placebo.

La doctora Harper y cols., (14) realizaron una investigación con la vacuna bivalente (16 y 18) con 1113 mujeres entre los 15 y los 25 años negativas para la infección por VPH en la línea de inicio del estudio, aplicaron 3 dosis de la vacuna en un esquema 0,1 y 6 meses; reportan una eficacia del 92 % ($p < 0,0001$).

Uno de los ensayos clínicos más grandes para evaluar la efectividad de la vacuna cuadrivalente en la prevención de NIC II-III, es el estudio FUTURE II (15) en el cual 6087 mujeres recibieron la vacuna y 6080 recibieron placebo. Los grupos eran bastante homogéneos en las variables consideradas y en los análisis por protocolo se demuestra una eficacia de la vacuna del 97 % al 100 %. En los análisis de intención de tratar la eficacia baja al 45 % - 57 %.

La vacunación en hombres, si bien tiene mucha lógica por la protección que le confiere al individuo vacunado y por cortar su papel como transmisor de la infección, aún genera controversia especialmente por la relación costo beneficio de esa intervención.

La doctora Ana Giuliano y cols., (16) presentaron un trabajo con la vacuna cuadrivalente en 2011. En un grupo de 4065 hombres saludables entre los 16 y 26 años de edad de 18 países buscaron la eficacia de la vacuna cuadrivalente para prevenir lesiones genitales externas asociadas a estos tipos de virus. En análisis de intención de tratar encuentran una eficacia del 60,2 % y en los análisis por protocolo la eficacia fue del 90,4 %.

Las guías de la Asociación Americana de Cáncer, en relación con el uso de la vacuna, (17) recomiendan su uso para mujeres entre los 9 y 26 años de edad, no es preciso realizar una prueba del ADN viral previo a la vacunación en aquellas que hayan tenido relaciones sexuales, ya hay recomendación sobre su uso en hombres y la tamización con citología, debe hacerse en las mujeres no vacunadas.

En 2015 se publicó un estudio con vacuna nanovalente. (18) A la vacuna tetravalente que contiene los tipos 6,11,16 y 18 le agregaron 5 tipos de alto riesgo: 31,33,45,52 y 58; un grupo de 7000 mujeres recibió la vacuna tetravalente y otro grupo de 7000 mujeres recibió la vacuna nanovalente. Se demostró que en las pacientes que no tenían infección por estos tipos de virus al inicio del estudio no desarrollaron infección o enfermedades relacionadas con ellos durante el periodo de vigilancia, lo cual le confiere una eficacia del 100 % a esta vacuna.

En relación con el uso de la vacuna en hombres debe decirse que en 2007 las guías de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) no recomendaban su uso por análisis de costo-efectividad y considerando una vacunación

masiva en las mujeres. En 2012 aparece un artículo en la revista PEDIATRICS, (19) en el cual se presenta una tasa de vacunación en las mujeres americanas cercana al 40 % lo cual implica que hasta un 60 % de la población femenina está en riesgo de adquirir esta infección y las enfermedades relacionadas. Con base en esta información se recomienda vacunar a los hombres a partir de los 9 años y hasta los 21 años con vacuna tetravalente o nanovalente, para proteger específicamente a aquellas mujeres que no se hayan vacunado por cualquier razón: cultural, religiosa, económica, etc.

En Colombia se aplica un esquema de vacunación recomendado por el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización en 2012, que indica vacunar niñas de 6 hasta 11 grado de escolarización, es decir, en edades de 10 a 18 años aproximadamente y con un esquema de 3 dosis, así: 0, 6, 60 meses. (20)

En junio de 2017 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó un documento, (21) en el cual insiste en la importancia de la vacunación e indica que un esquema de 2 dosis puede ser adecuado si se aplica con las siguientes condiciones:

1. Mujeres menores de 15 años.
2. Que la segunda dosis se aplique entre el mes 6 y el mes 12 de la primera dosis.

Si por alguna razón no se cumplen esas 2 condiciones se recomienda el esquema de 3 dosis.

Conclusión

El conocimiento en relación con el Virus del Papiloma Humano abre inmensas posibilidades para la prevención del cáncer de cérvix y otras enfermedades, en su mayoría neoplásicas, relacionadas con este virus.

Las estrategias de tamización cambiarán al uso de pruebas de detección del ADN viral, en vez de citología para mujeres mayores de 30 años.

Las vacunas nos permitirán disminuir los casos de cáncer de cérvix, ya que los tipos 16 y 18 que se encuentran en las vacunas son responsables del 70 % de los casos de esta enfermedad en el mundo, y que anualmente representan 500.000 casos nuevos y 250.000 muertes.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

No se insiste demasiado en la importancia de continuar con la tamización rutinaria en las mujeres vacunadas, ya que existen otros tipos de virus de alto riesgo que aún no están incluidos en las vacunas y continúan representando un riesgo para tales mujeres sobre el cual no se debe bajar la guardia.

Lecturas recomendadas

1. ACOG practice bulletin # 61. Human Papillomavirus. Vol 105 # 4, april 2005.
2. N Engl J Med 2007; 356: 1928-43.
3. Clin Gynecol Obstet 1996. Vol 4.
4. Vaccine 24S3. 2006. S3/1 - S3/10.
5. Vaccine 24S3. 2006. S3/42-S3/51
6. HPV today #7. Octubre de 2005.
7. Vaccine 24S3. 2006. S3/11-S3/25
8. Eur J Cancer. 2001. 37: S4
9. Journal of Infectious Diseases. 2004. 190: 2077-87
10. N Engl J Med 2003. 348: 518-527
11. Best Practice and research Clinical Obstetrics and Gynecology 2006. 20: 2; 253-266
12. Vaccine 24S3. 2006. S3/78 -S3/89
13. Lancet Oncol 2005. 271-78
14. Lancet 2004. 364: 1757-65
15. N Engl J Med 2007. 356:19; 1915-27
16. N Engl J Med 2011. 364: 401-411
17. CA Cancer J Clin 2007. 57:7-28
18. N Engl j Med 2015. 372:8
19. Pediatrics 2012,129,602
20. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. 2012
21. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2017. Committee Opinion summary 704.

Capítulo 6

Patología mamaria en la consulta médica general: guía rápida

Mauricio Borrero Franco
Ginecólogo Oncólogo
Profesor Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia

Introducción

El término patología mamaria, abarca un amplio espectro de motivos de consulta originados en la glándula mamaria: síntomas percibidos por la paciente, reportes anormales de imágenes de rutina y hallazgos del examen físico. En la mayoría de casos el diagnóstico final será el de un proceso benigno, pero no podemos olvidar que en unos pocos casos puede ser la manifestación inicial de un cáncer. Y es que el cáncer de mama es el más frecuente en población femenina de Colombia y del mundo, y el primero en mortalidad.

Se revisará el abordaje de los motivos de consulta más frecuentes, haciendo énfasis en los signos de alarma que deben alertar hacia la presencia de malignidad de manera que se realice una remisión y manejo oportunos.

La revisión inicia con generalidades de la historia clínica, el examen físico, los estudios imagenológicos y la toma de biopsias. Posteriormente se menciona el manejo de las entidades clínicas más frecuentes: mastalgia, nódulo palpable, nódulo no palpable, telorrea y cambios inflamatorios. Se enfatiza en que este texto es una guía rápida que permitirá resolver las situaciones más comunes en la práctica médica general. No pretende ahondar en el enfoque específico del cáncer de mama.

Generalidades

Historia clínica y examen físico

El punto de partida es una historia clínica que detalle lo mejor posible el motivo de consulta. En el interrogatorio se indaga por factores de riesgo para cáncer de mama que pueden cambiar el enfoque diagnóstico. (1) Los principales están consignados en la **tabla 1**.

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de mama.

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Mutación BRCA1 o BRCA2	10.0 - 32.0
Historia familiar de Ca mama u ovario (sin mutación conocida)	
Un familiar en primer grado	1.5 - 2.0
Dos familiares en primer grado	3.0
Tres o más familiares en primer grado	4.0
Un familiar en segundo grado	1.2 - 1.5
Radiación terapéutica del tórax a una edad menor de 30 años	7.0 - 17.0
Factores hormonales	
Paridad tardía (> 30 años) o nuliparidad	1.2 - 1.7
Menarca temprana (<12 años) o menopausia tardía (>55)	1.2 - 1.3
Terapia combinada de reemplazo hormonal (para >10 o años)	1.5
Obesidad en la posmenopausia	1.2 - 1.9
Estilo de vida sedentario	1.1 - 1.8
Densidad de la mama (muy densa versus principalmente grasa)	5.0
Hiperplasia ductal/ lobular atípica, Ca in situ en una biopsia previa	4.0 - 10.0

El examen físico de mamas incluye inspección y palpación de toda la glándula y su zona de drenaje linfático: axilas y fosas supraclaviculares. La inspección se hace con la paciente sentada; se le solicita que levante los brazos, buscando abultamientos o retracciones en el contorno de la mama. Luego se le pide que coloque sus manos a lado y lado de la cadera y se repite la inspección (**figura 1**). A continuación, se palpan las fosas supraclaviculares y axilas para descartar adenopatías (**figura 2**), y por último, con la paciente en posición decúbito y brazos colocados a lado y lado de la cabeza, se procede a la palpación (**figura 3**). Esta debe cubrir de manera sistemática todo el tejido mamario: de la clavícula hasta el surco inframamario, y desde el esternón hasta la línea axilar media.

Se debe consignar los hallazgos de la manera más precisa posible. Se detalla la ubicación según manecillas del reloj y distancia desde el reborde areolar. Por ejemplo, un nódulo en la coordenada 5 de mama izquierda a 3 cm del reborde se describe “nódulo en coordenada 5,3 de mama izquierda”, utilizando la coma entre los dos números. Además se miden las dimensiones del hallazgo con regla y se consigna si existen edema, eritema o úlcera de piel suprayacente o fijación a planos profundos, todos son signos de cáncer avanzado.

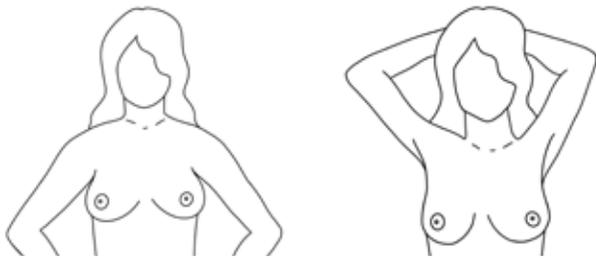


Figura 1. Inspección mamaria.

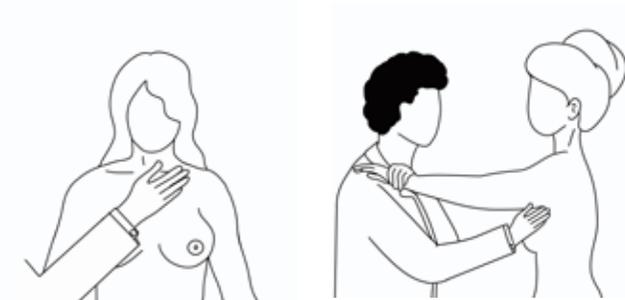


Figura 2. Palpación de fosas supraclaviculares y axilas.



Figura 3. Palpación mamaria.

Estudios imagenológicos

Las imágenes son importantísimas en la patología mamaria. En la mayoría de casos se deben solicitar y son claves para definir el tratamiento, se utilizan la mamografía, eco mamaria y resonancia magnética.

La mamografía puede ser diagnóstica o de tamización. La diagnóstica se utiliza en mayores de 35 años cuando hay síntomas mamarios, se puede utilizar antes de esa edad si hay fuerte sospecha o confirmación de cáncer. La de tamización se utiliza con el fin de detectar precozmente cáncer en pacientes asintomáticas. En Colombia está estipulado que se hace cada 2 años en mujeres de 50 a 69 años; puede iniciarse antes si hay factores de riesgo.

La ecografía se utiliza como imagen de diagnóstico inicial en mujeres menores de 35 años y en mujeres mayores para determinar la naturaleza sólida o quística de un nódulo, o cuando la mamografía no logre caracterizar un hallazgo clínico. Es particularmente útil en casos de nódulo, asimetría palpatoria, mamas densas en mamografía, telorrea y cambios inflamatorios.

La resonancia magnética se reserva para casos especiales: tamización en pacientes portadoras de mutaciones, diagnóstico preciso de ruptura de prótesis, estudio de masas muy sospechosas con mamografía y ecografía no concluyentes, y en pacientes con cáncer en quienes la mamografía y eco no permiten descartar lesiones adicionales.

Los estudios radiológicos se reportan siguiendo el sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) del American College of Radiologists. La **tabla 2** muestra la categorización completa.

Tabla 2. Sistema BIRADS

Categoría	Interpretación/conducta	Probabilidad de malignidad
BIRADS 0	Requiere estudios adicionales: eco, compresión focalizada, RM.	
BIRADS 1	Negativo: control de rutina.	0%
BIRADS 2	Hallazgos benignos: control de rutina.	0%
BIRADS 3	Probablemente benigno: control en 6 meses.	<2%
BIRADS 4	4a baja sospecha: realizar biopsia.	2% - 9%
	4b moderada sospecha: realizar biopsia.	10 % - 49 %
	4c moderada a alta sospecha: realizar biopsia.	50 % - 94 %
BIRADS 5	Altamente sospechoso: realizar biopsia.	>95%
BIRADS 6	Malignidad conocida	

Fuente 2. (2)

Toma de biopsia de tejido mamario

Se prefiere siempre la biopsia percutánea. Se puede realizar por aspiración con aguja fina (BACAF) o con tru-cut, que es una con aguja gruesa (calibre 14) montada en una pistola neumática que extrae fragmentos cilíndricos de la lesión. Se prefiere el tru-cut, ojalá dirigido por imágenes, por ser más preciso y por la posibilidad de realizar estudios de inmunohistoquímica en la muestra. Si el hallazgo es visible sólo en mamografía, se realiza el tru cut guiado por mamografía, llamado biopsia estereotáxica. Si la lesión es visible por eco, se prefiere esta vía por ser menos dolorosa, más fácil de realizar y menos costosa. El especialista entrenado puede hacer el tru cut sin guía imagenológica.

Se deben evitar las biopsias a cielo abierto que producen alteraciones, en ocasiones desastrosas, de la estadificación y el manejo definitivo de un cáncer si lo hubiere.

Motivos de consulta mas frecuentes

Mastalgia

Es el dolor originado en la glándula mamaria y constituye el motivo de consulta más frecuente. Puede ser bilateral, unilateral, cíclica o no cíclica. Más del 50 % de las mujeres han experimentado mastalgia significativa en algún momento de su vida, siendo la cíclica y bilateral,

la más común. Su etiología es desconocida y rara vez se asocia con cáncer, en ausencia de masa palpable solo 0,8 % de las pacientes con dolor tendrán dicho diagnóstico; (3) sin embargo, es motivo de gran preocupación y la mujer generalmente lo asocia con malignidad.

El primer paso es descartar origen extramamario del dolor: procesos osteomusculares e inflamatorios de la pared torácica, sobresalen: las costocondritis y el dolor de origen muscular, también están las neuralgias, el dolor originado en columna dorsal y la enfermedad isquémica cardíaca. Un adecuado interrogatorio y examen físico logran el diagnóstico diferencial.

Luego se realizará el examen físico. Si hubiere hallazgos como nódulo, cambio inflamatorio o asimetría, se solicitarán imágenes y se procederá según se describe en las respectivas secciones de este documento. Si el examen físico es negativo y la paciente es menor de 40 años no es necesario solicitar imágenes; (4) en las mayores de 40 años, se solicita mamografía dado que la edad es un factor de riesgo para cáncer, si hubiere hallazgos imagenológicos se hará remisión.

La primera línea de tratamiento es tranquilizar a la paciente y recurrir a las medidas locales. Se le explica que el dolor no es signo de cáncer y se hace énfasis en la ausencia de signos de alarma como presencia de masa y alteración

mamográfica (en mayores de 40). Las medidas locales comprenden el uso de sostén deportivo apretado, sin varillas, y la aplicación de frío local. Con estas medidas mejoran hasta el 90 % de las pacientes.

La segunda línea de tratamiento es la aplicación tópica de AINES, con tasas de respuesta de hasta 92 %. El gel de diclofenaco al 1 % muestra los mejores resultados, se aplica 2 veces al día y puede usarse por largos períodos de tiempo. Tiene muy pocos efectos secundarios.

La tercera línea de tratamiento son los medicamentos endocrinos: el danazol a dosis de 200 mg y el tamoxifeno a la dosis de 10 mg / día. El primero tiene efecto androgénico: acné, hirsutismo irreversible. El segundo aumenta el riesgo de eventos tromboticos y puede ser mal tolerado: produce síntomas menopáusicos; sin embargo, son mejores que el placebo, con tasas de respuesta del 70 % al 80 %. La bromocriptina a dosis de 10 mg / día es un poco menos efectiva y tiene bastantes efectos secundarios, al igual que los agonistas GnRH como la goserelina a dosis de 3,6 mg SC cada 28 días. Los de tercera línea deben ser formulados solo por especialista. Reportes recientes indican la alta efectividad y seguridad del afimoxifeno (tamoxifeno tópico), (5) no está disponible en Colombia.

Nódulo palpable

Este es el hallazgo más importante en patología mamaria, ya que, es el motivo de consulta más común de las pacientes con cáncer, es en su abordaje, donde más errores se cometen. Claro que la mayoría no serán malignos, pero la palpación no puede diferenciar si un nódulo es benigno o maligno, o si es quístico o sólido. Esto sólo se logra con imágenes y estudio histológico, para conformar la “triada diagnóstica”: clínica-imagen-biopsia.

El abordaje varía si la paciente es mayor o menor de 35 años, como discutirá a continuación. El enfoque diagnóstico de la nodularidad asimétrica es igual al del nódulo palpable.

Nódulo palpable en menor de 35 años. Lo primero es solicitar ecografía mamaria. Si el reporte es de nódulo sólido, sólido quístico o quiste complejo se solicita biopsia tru cut eco dirigida. Se hace hincapié en realizar estudio histológico SIEMPRE, sin importar que la clasificación ecográfica haya sido BIRADS 2 o 3. Si el reporte histológico

es benigno, la paciente puede ser vigilada con imágenes y examen físico cada 6 meses hasta completar 24 meses. Si hubiera síntomas o si ella lo prefiere, se realiza resección. En caso de que una lesión en vigilancia aumente de tamaño, se procede a remisión para cirugía; y si hay estabilidad se puede dar de alta con instrucciones.

Si el reporte ecográfico es de quiste complicado (presencia de septo delgado y/o ecos finos) y no hay síntomas se vigila con imágenes cada 6 meses, hasta completar 18 meses; si es sintomático se punciona.

Si durante la vigilancia las características cambian se solicita biopsia y se remite a la paciente. Los quistes simples son los que solo contienen líquido, son vigilados semestralmente por 1 año si no se asocian con síntomas. Si son dolorosos se puncionan y se vigilan en 8 semanas; de persistir se vuelven a aspirar y vigilar. Si recurren 2 veces luego de punción o si el líquido obtenido es sanguinolento, se envía el mismo a estudio citológico y se remite a la paciente.

Nódulo palpable en mayor de 35 años. Inicialmente se solicitan mamografía y ecografía. Si el reporte es compatible con nódulo sólido o quiste complejo se debe solicitar biopsia SIEMPRE, sin importar que las imágenes sean clasificadas como no sospechosas (BIRADS 2 o 3). En caso de malignidad o atipia se remite a especialista. Si la biopsia es benigna y la lesión es de reciente aparición se recomienda resear. Solo el mastólogo puede vigilar estas lesiones, con imágenes semestrales por 2 años. Si definitivamente se palpa lesión y las imágenes son negativas se remite a la paciente para atención especializada.

En caso de quiste simple o complicado se procede igual que en menores de 35 años (ver atrás).

Hay unos pocos casos en los que se palpa una lesión y las imágenes son negativas, lo correcto es remitir para evaluación especializada, ya que puede tratarse de un carcinoma lobular.

Nódulo no palpable

Esta situación se presenta en mujeres asintomáticas en quienes se descubre durante con la tamización mamográfica una masa no evidente al examen clínico. Igualmente puede ser un hallazgo incidental de ecografía. El tratamiento depende 100 % de la clasificación BIRADS que el radiólogo

asigne: si es categoría 4 o 5 se debe solicitar biopsia y remitir, si la categoría es 3 se hace control imagenológico en 6 meses y se remite si la cambia a 4 o 5.

Secreción por pezón: telorrea

Se debe diferenciar de la galactorrea que corresponde a secreción láctea por ambas mamas. En presencia de niveles altos de prolactina (>200 ng / mL) se sospecha adenoma hipofisiario y se remite al endocrinólogo, también puede ser producida por dopaminérgicos como antidepressivos tricíclicos e inhibidores de recaptación de serotonina.

Si definitivamente se trata de telorrea lo primero es definir si es provocada o espontánea. Si solo aparece al exprimir el pezón se considera no patológica, puede ser de diferentes colores y el tratamiento consiste en tranquilizar a la paciente y recomendarle no volver a hacerlo, no requiere estudios adicionales. Solo si la paciente es mayor de 40 años se solicita mamografía.

La telorrea patológica es espontánea, es evidente porque humedece el brasier y la ropa, casi siempre es unilateral y compromete un solo conducto, puede ser clara, turbia o hemática. Sin importar las características debe ser sometida a estudio.

Las principal causa son los papilomas intraductales, que comprenden 50 % de los casos y tienden a producir secreción hemática. Son tumores generalmente benignos, lo cuales deben ser resecados en conjunto con el ducto afectado. Pueden o no ser visibles en imágenes y casi nunca son palpables; en algunas ocasiones se acompañan de atipia o inclusive de malignidad.

En segundo lugar, con el 25 % a 35 % de casos, está la ectasia ductal. Esta corresponde a la dilatación de los ductos terminales con secreción atrapada en su interior que cada tanto fluye hacia el exterior de forma espontáneamente. La ecografía orienta el diagnóstico. Dado lo molesto del síntoma, también debe realizarse cirugía (resección de conductos terminales). No se asocia con aumento en el riesgo de padecer cáncer. En último lugar están las lesiones malignas, están presentes en 5 % a 15 % de los casos, casi siempre se asocian con presencia de masa y/o estudio de imagen sospechoso. (6)

En pacientes menores de 35 años se solicita ecografía mamaria, y si hay hallazgos sospechosos, se debe hacer biopsia percutánea y remitir, así las imágenes sean negativas; en mayores de 35 años se solicitan mamografía y ecografía mamaria y se remite. Ante hallazgos sospechosos se solicita biopsia percutánea previo a la remisión. Existe controversia en cuanto a la utilidad de la galactografía, no se recomienda porque no cambia el tratamiento y es muy molesta para la paciente, tampoco se recomienda la citología del líquido por su baja sensibilidad y especificidad.

Merece especial atención la secreción sanguinolenta por la piel de pezón, acompañada por úlcera y prurito de larga data; debe descartarse presencia de enfermedad de Paget, un tipo infrecuente de lesión maligna que afecta el complejo areola pezón. Ante estos hallazgos se debe remitir a la paciente con mamografía y eco mamaria.

Infecciones de la mama

Se dividen en mastitis puerperales y en las no asociadas con lactancia. A su vez las últimas se clasifican en periareolares y periféricas, dado que su tratamiento difiere. Es importante recordar que algunos tipos de cáncer cursan con cambios inflamatorios, y la no respuesta al manejo médico obliga a descartar malignidad.

Mastitis puerperal. Es la infección mamaria más frecuente en práctica médica general, su incidencia va del 2 % al 20 %. Los factores de riesgo son la primiparidad, edad materna avanzada, estasis láctea resultante de mamadas muy cortas o espaciadas, fisuras del pezón, antecedente de mastitis y la fatiga materna. Los gérmenes más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus sp.*

El cuadro clínico inicial corresponde al de una celulitis con compromiso de un segmento (lóbulo) de la mama. Al examen se reconoce un área de eritema, edema, sensibilidad y calor, y la paciente siente dolor, malestar y fiebre. Si el cuadro se deja progresar o no hay respuesta al tratamiento, puede ocurrir abscedación con fluctuación, que complica entre 5 % y 11 % de las mastitis puerperales. Puede también, haber drenaje espontáneo. Si no hay tratamiento oportuno o eficaz, la inflamación puede involucrar la totalidad del seno y/o producirse sepsis.

El diagnóstico es clínico y no se requieren imágenes. Se solicita ecografía si no hay mejoría o, si hay alta sospecha de absceso por presencia de masa y/o fluctuación. De comprobarse absceso se hace drenaje eco dirigido y se envía material a cultivo y antibiograma. La no mejoría con el tratamiento antibiótico también obliga a descartar malignidad subyacente (carcinoma inflamatorio) y la ecografía ayuda a orientar el diagnóstico al encontrar masa asociada, en cuyo caso, se debe realizar biopsia bajo guía sonográfica.

El tratamiento en fase de celulitis consiste en evacuar la leche bien sea fomentando la lactancia por ambas mamas, vaciado manual o con extractor. Como analgésico se prescribe acetaminofén con o sin AINES, y se formulan antibióticos dirigidos a *S. aureus*, el cual se eligen de acuerdo a la severidad de la infección y al riesgo de presencia de cepas meticilino resistentes (tabla 3). Los factores de riesgo para la presencia de cepas resistentes son: el uso reciente de antibióticos, hospitalización o cirugía reciente, hemodiálisis e infección por VIH. El tratamiento es ambulatorio y la duración debe ser de 10 a 14 días, pero si luego de 2 días no hay mejoría, se solicita ecografía para descartar absceso. (7)

Tabla 2. Tratamiento de la mastitis puerperal.

Infección sin sepsis y sin riesgo de Estafilococo resistente

Dicloxacilina	500 mg VO 4x/día
Cefalexina	500 mg VO 4x/día
Clindamicina (en caso de alergia a betalactámicos)	300 mg VO 3x/día

Infección sin sepsis con germen posiblemente resistente

Clindamicina	300 mg VO 3x/día
Clindamicina (en caso de alergia a betalactámicos)	160/800 mg 2x/día

Infección con signos de sepsis materna (tratamiento hospitalario)

Vancomicina inicialmente. Terapia subsiguiente de acuerdo a cultivo	15-20 mg/kg/dosis cada 8 a 12 horas sin exceder 2 g/dosis
--	---

El absceso se debe drenar con guía sonográfica, y se suspende la lactancia por la mama afectada; a veces se necesita más de un drenaje. Si no hay disponibilidad de drenaje percutáneo se hace drenaje abierto. El grupo Cochrane realizó una revisión del drenaje abierto versus percutáneo encontrando equivalencia, sin embargo, el abierto produce mayor deformidad. (8) Es fundamental la evacuación de la leche por extracción manual o mecánica en el seno afectado, y se debe fomentar la lactancia por la mama sana y reiniciarse por la enferma una vez mejore el cuadro. Ante la presencia de sepsis se hace tratamiento hospitalario con suspensión temporal de lactancia, manteniendo la evacuación manual o con extractor. Solo en caso de franco agotamiento materno se suprime totalmente la lactancia.

Infecciones no puerperales de la región periareolar. También se denominan mastitis periductales, 90 % de los casos ocurren en mujeres fumadoras. Son infecciones de los ductos terminales que se distinguen por tener etiología bacteriana diferente a las puerperales y a las periféricas no puerperales. Predominan gérmenes mixtos que incluyen aerobios y anaerobios (enterococos, estreptococos anaerobios, bacteroides, estafilococo).

La manifestación inicial es dolor y eritema en una zona puntual de la región periareolar. Los síntomas constitucionales (fiebre, malestar general) no son tan marcados como en las mastitis puerperales, si no se instituye el tratamiento adecuado se forma un absceso que, por lo general, termina drenando por el reborde areolar. Las recidivas son frecuentes y producen fístulas que comunican los ductos afectados con piel y se ven en 30 % de los casos.

El diagnóstico es clínico e imagenológico, se recomienda solicitar ecografía para verificar presencia de absceso y de una vez proceder a drenaje dirigido; si ya hubo ruptura espontánea el drenaje guiado por eco sobra. La sonografía también sirve para descartar masa sólida asociada, lo cual obligaría a descartar malignidad con biopsia percutánea. La mamografía debe ser solicitada desde el inicio en las pacientes mayores de 40 años, y en las demás cuando no haya mejoría con el tratamiento antibiótico.

El tratamiento es con antibióticos cuyo espectro incluya gérmenes mixtos incluyendo anaerobios. Se utilizan clindamicina con gentamicina, ampicilina sulbactam, amoxicilina con ácido

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

clavulánico, ciprofloxacina (o levofloxacina) con metronidazol, ciprofloxacina con clindamicina o cefalosporinas con metronidazol; se administran por 10 a 14 días. La paciente debe entender la importancia de dejar el cigarrillo.

En casos de fístula recurrente el tratamiento es quirúrgico con resección de los conductos terminales y el trayecto fistuloso, se deben administrar antibióticos antes y después de la cirugía. Pocas pacientes dejan de fumar y los fracasos del tratamiento quirúrgico son frecuentes.

Infecciones no puerperales de la periferia de la mama.

Su cuadro es similar al de las mastitis puerperales, solo que no están asociadas a la lactancia y su ubicación no es periareolar; con frecuencia hay enfermedades crónicas asociadas como diabetes y artritis reumatoidea, se observan más casos en la peri y postmenopausia. Los gérmenes son los mismos de las infecciones puerperales y el manejo es igual. En caso de absceso se recomienda el drenaje percutáneo eco dirigido. Dada la edad de estas pacientes es menester descartar cáncer subyacente y la mamografía es mandatoria; con frecuencia se debe complementar con eco.

Si no se obtiene mejoría con el tratamiento se debe descartar cáncer subyacente y hacer biopsia del área comprometida, así las imágenes sean negativas. En otras ocasiones las infecciones periféricas que no responden a antibioticoterapia se deben a un trastorno inflamatorio de etiología desconocida llamado mastitis granulomatosa crónica, y la biopsia orienta hacia este diagnóstico. El tratamiento es especializado e incluye esteroides, inmunosupresores y en ocasiones cirugía. Otros preconizan la vigilancia con analgésicos y medidas locales ya que el proceso tiende a agotarse con el tiempo y puede haber mejoría espontánea. (9)

Lecturas recomendadas

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología ESE – Manual para la detección temprana de cáncer de mama. Tercera ed, Bogotá 2015.
2. ACR BIRADS Atlas. 5th Edition. 2013. Accesado en internet Enero 5 2020, <https://www.acr.org>
3. Mohallem Fonseca M, Lamb LR, Verma R, Ogunkinle O, Seely JM. Breast Cancer Res Treat. 2019; 177: 619-627.
4. Holbrook A. Am J Roentgenol 2020; 214:1–6.
5. Singh DD, Dharanipragada K, D S, Manikandan S. Breast J. 2019 Nov 11. doi: 10.1111/tbj.13674. [Epub ahead of print].
6. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S: Benign breast disease in women. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 565–74. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565
7. Faguy K. Infectious and Inflammatory Breast Disease. Radiol Technol 2018; 89: 279M-295M.
8. Rusen H, Rohwer AC. Treatments for breast abscesses in breastfeeding women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD010490.
9. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. Future Oncol 2016; 12: 1381-94.

Capítulo 7

Hiperandrogenismo o estados de exceso de andrógenos

Jorge Enrique Aristizábal Duque

Profesor asociado, Departamento de Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

Introducción

Hiperandrogenismo o estado de exceso de andrógenos (EEA), es el término que agrupa a los trastornos y fenómenos que se relacionan con exceso de producción o de acción, de los andrógenos en la mujer. En el primer caso hay un aumento de la concentración de andrógenos activos en sangre, con expresión clínica variable que incluye efectos menores como acné leve y alteraciones menstruales, efectos más notables como el hirsutismo y, al extremo, efectos más graves como la virilización. En el segundo caso, no se demuestra hiperandrogenemia, pero hay manifestaciones clínicas relacionadas, como son hirsutismo, acné y alopecia androgénica (AA).

El espectro etiológico es amplio, pero el síndrome de ovario poliquístico (SOP), es, de lejos, la principal causa de EEA. El listado incluye a fenómenos principalmente estéticos como son el hirsutismo y la alopecia androgénica aislados; situaciones con baja importancia clínica como el efecto de medicamentos androgénicos en la vida adulta, SOP en sus expresiones leves y la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC-NC), y, en fin, enfermedades más importantes como la hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HSC-C), el síndrome de Cushing y los tumores productores de andrógenos. El efecto de medicamentos androgénicos puede ser grave en etapas tempranas del desarrollo.

Evaluación

¿Cuándo pensar que se está al frente de un estado de EEA?

Los efectos directos de EEA se relacionan con la acción biológica de los andrógenos, como una función lineal de la concentración de testosterona libre (T libre), esto es, que los fenómenos asociados a un aumento leve producirán estados de androgenización, entendidos como cambios androgénicos reversibles, y las enfermedades que generan concentraciones de moderadas a elevadas producirán estados de virilización, entendidos como cambios androgénicos irreversibles.

En ese sentido, la jerarquía de causas clasificadas de menor a mayor concentración de T empieza con el hirsutismo idiopático, para continuar con el síndrome de ovario poliquístico, HSC-NC, síndrome de Cushing, hipertecosis

ovárica, HSC virilizante y, por último, tumores suprarrenales y ováricos productores de andrógenos, los cuales pueden superar varias veces la concentración de T masculina.

Se debe pensar en EEA ante la presencia de sus efectos clínicos, de los cuales el hirsutismo es el signo más común. Se le define como la expresión de vello terminal, es decir, vello grueso de crecimiento aumentado y pigmentado, en áreas específicas de distribución masculina. El hirsutismo puede ser difícil de calificar cuando es leve, lo cual ocurre en la mayoría de las situaciones clínicas. Primero, no debe confundirse con la hipertrichosis, que se caracteriza por aumento del vello delgado, llamado lanugo, localizado en diferentes áreas pilosas, está relacionado con causas congénitas de diverso tipo o con causas adquiridas como el uso de minoxidil, otras alteraciones endocrinas y algunas condiciones asociadas con desnutrición.

Después de establecer que hay vello terminal anormal, se debe cuantificar. De todos los métodos propuestos para este fin, el que ha resultado más práctico es el índice de Ferriman-Gallway modificado, el cual incluye 9 áreas y establece una puntuación de 0 a 4. Las 9 áreas son supralabial, mentón, tórax anterior, abdomen, distribución específica del vello púbico, caras interna y externa de piernas, caras interna y externa de brazos, dorso y región lumbar-glútea; excluye antebrazos y piernas, que estaban incluidos en el índice original. Presenta dificultades por la evidente variación entre observadores, además, que el límite entre lo normal y lo anormal cambia de la mano de las variaciones poblacionales en la expresión de vello corporal. Se ha establecido clásicamente el valor de 7 puntos como límite normal, pero hay una tendencia general, no consensuada, en usar puntos de corte más bajos y selectivos, por ejemplo, en las mujeres del sudeste asiático se propone como normal hasta 3 puntos y, en nuestra población hasta 5 puntos.

El acné no se correlaciona bien con EEA, y aún menos si se trata de mujeres en los primeros años después de la menarquia; si corresponde a un motivo de consulta principal en mujeres de mayor edad, es razonable confirmar el diagnóstico de SOP, pero no se acepta como criterio de EEA. El hirsutismo, y si se quiere, la seborrea y el acné son efectos reversibles con tratamiento; pero AA, voz grave, cambios osteomusculares, y clitoromegalia son fenómenos irreversibles muy evidentes en la consulta.

Por otro lado, hay condiciones que no están relacionadas con la expresión directa de los andrógenos, pero que pueden corresponder al espectro clínico de EEA, particularmente cuando se trata de SOP. La oligomenorrea, la amenorrea, la hemorragia uterina anormal (HUA), consulta por infertilidad e incluso, la acumulación de grasa abdominal y la acantosis nigricans son fenómenos comunes.

Diagnóstico de trastornos que producen EEA

SOP es la principal causa de EEA, tan frecuente como una de cada 10 mujeres en edad reproductiva. Debido a que no siempre se expresa como un exceso de andrógenos y a que puede ser sutil, hay que tenerlo siempre presente en la consulta ginecológica.

SOP es una entidad compleja con repercusiones en los campos endocrino y metabólico, caracterizado por exceso de andrógenos, anovulación, elevación de la hormona luteotrópica (LH, por su sigla en inglés), aumento de la grasa abdominal, y resistencia a la insulina, con expresión variable. Su elevada prevalencia genera un enigma evolutivo, en razón del aparente impacto sobre el rendimiento reproductivo. La conocida asociación familiar y los resultados recientes sobre diferentes genes relacionados permiten que se sugiera un origen positivo del síndrome durante el proceso evolutivo de lucha de sexos, en el marco de condiciones nutricionales limitadas. El cambio contemporáneo a una disponibilidad alimentaria mayor, podría facilitar la expresión genética aumentada de rasgos como el exceso de andrógenos que, en condiciones ancestrales, pudieron ser ventajosas al menos para uno de los dos sexos. En la misma vía se mueve la hipótesis de la asociación de estrés nutricional fetal y alteraciones metabólicas posteriores.

El diagnóstico de SOP se hace confirmando, al menos, 2 hallazgos de 3 posibles, de acuerdo con el consenso de Rotterdam de 2003, revalidado en 2012. Estos son: la disminución o ausencia de ciclos ovulatorios, el exceso de andrógenos por hallazgo clínico o confirmación bioquímica, y las características específicas del ovario con ultrasonido vaginal. Siempre se deben descartar otras causas, es decir, que se trata de un diagnóstico de exclusión.

La combinación de estos criterios origina 4 combinaciones fenotípicas posibles. El fenotipo A es el de pacientes que cumplen los 3 criterios, el fenotipo B aquellas que presentan

exceso de andrógenos y oligo-anovulación, el fenotipo C corresponde a las que presentan exceso de andrógenos con imagen ecográfica positiva, y el fenotipo D a mujeres con oligo-anovulación e imagen ecográfica positiva.

Los casos con exceso de andrógenos y anovulación presentan una mayor afectación sindromática que aquellos con exceso de andrógenos sin anovulación. El fenotipo D, el cual excluye el exceso de andrógenos, es considerado el más leve, y aún es fuente de intensa controversia debido a que muchos autores consideran que no debería incluirse como SOP.

Es importante tener en cuenta ciertos detalles para la demostración de cada criterio diagnóstico. El primero es que no se puede realizar el estudio cuando la mujer recibe tratamientos con hormonas sexuales, caso muy común con el uso de la anticoncepción, es necesaria una suspensión de varios meses antes de proceder al diagnóstico. Por otro lado, cuando hay ciclos menstruales espontáneos se deben realizar las pruebas hormonales en los primeros días, excepción hecha de la progesterona (P4); si hay amenorrea se pueden hacer en cualquier momento o después de un sangrado inducido con progestágeno.

En el caso del hiperandrogenismo, la prueba clínica depende de la confirmación de un hirsutismo, considerado a partir de 6 puntos del índice de Ferriman-Gallway, y de la menos común AA. El acné aislado no es aceptado y los signos de virilización, diferentes a AA, deben hacer pensar en otros diagnósticos. Si no hay efectos clínicos de exceso de andrógenos, es necesario solicitar **T** total y libre. El valor normal de **T** total depende de datos poblacionales locales, que no siempre están disponibles. Si bien hay diferencias adicionales por la edad de la mujer, considero normal menos de 40 ng / mL (0,4 ng / mL), para mujeres con índice de masa corporal (IMC), menor de 25 kg / m², y menos de 50 ng / mL para quienes tienen IMC mayor.

En vista de la dificultad técnica para la medición de **T** libre, puede ser mejor solicitar la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés), debido a que **T** utiliza casi exclusivamente esta proteína como transportador sanguíneo. Con los datos de **T** total y SHBG se calcula el índice de andrógeno libre (FAI, por su sigla en inglés), el cual representa a **T** libre.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

La fórmula es:

$$T \text{ total (en nmol / L) / SHBG (nmol / L) } \times 100.$$

Si **T** es informada en ng / mL o dL, se multiplica por 3,467 para obtener nmol / L. Con las mismas limitaciones de criterios de normalidad estadística, se puede considerar FAI normal hasta 6,5 % en mujeres en edad reproductiva.

La medición de otros andrógenos como deshidroepiandrosterona (DHEA), o androstenediona (A4), no es útil. El andrógeno más potente, la dihidrotestosterona (DHT), no es medible en sangre por métodos habituales. En casos de hirsutismo aislado con **T** total y FAI normales, se miden los metabolitos de DHEA, A4 y DHT, esto es, el 3α y el 5α -androstaneol glucuronido ($3,5\alpha$ -diol), pero no es clara la interpretación del resultado, debido a que también refleja la producción de los andrógenos suprarrenales. Se establece una concentración límite superior en mujeres en edad reproductiva de 5,4 ng / mL.

Con respecto al criterio de anovulación, la demostración clínica es simple cuando hay ciclos menstruales mayores de 45 días o franca amenorrea. En los casos de sospecha de SOP con ciclos de menor duración, es necesario confirmar si son o no ovulatorios por algún método paraclínico. El más evidente es la medición de P4 sérica en el momento de máxima producción por el cuerpo lúteo, esto es, el día 21 de un ciclo ideal de 28 días o su equivalente en casos de mayor duración. En razón de que la duración de la fase lútea es relativamente fija alrededor de los 14 días, el día 21 teórico de un ciclo más largo, corresponderá siempre a la próxima fecha de menstruación menos 8 días. Debido a que el día de toma de la muestra debe ser calculada por la paciente, debe anotar la fecha de menstruación para confirmar a posteriori que se hizo correctamente; el valor de corte de P4 para suponer la presencia de ovulación es 2 ng / mL (200 ng / dL). Una mujer con SOP puede presentar anovulación permanente, ovulaciones de manera variable o ser francamente normal en ese aspecto (fenotipo C).

Un método más práctico es la medición diaria de la temperatura basal a primera hora de la mañana, aprovechando el efecto termogénico de la P4. Un aumento de $0,2^\circ$ a $0,3^\circ$ durante 10 días confirma un ciclo ovulatorio, la medición debe ser realizada bajo condiciones precisas y en ausencia de otras situaciones que alteren la temperatura central.

En relación con la imagen ecográfica los criterios positivos son: un número de 12 o más folículos, menores de 10 mm en un ovario, medidos en los planos mayores AP y longitudinal, o, un volumen ovárico de 10 mL o mayor medido por la fórmula simplificada de la elipsoide ($0,5 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{altura}$). Uno de los 2 criterios es suficiente, no es necesario cumplir los dos.

Se debe tener en cuenta ciertas condiciones, además de la ausencia de tratamiento hormonal. Primero, la vía ideal es la vaginal; para la vía parietal solo se acepta la opción del volumen ovárico. Segundo, si un ovario cumple algún criterio es suficiente. Finalmente, si se observa un folículo de 10 mm o mayor en cualquiera de los ovarios, hay que repetir el procedimiento en ciclos posteriores.

SOP tiene características funcionales desde el punto de vista endocrinológico. La función menstrual, la producción de **T** y el aspecto de los ovarios de las mujeres en los primeros años de pubertad no se diferencian de un SOP. Al contrario, las mujeres con SOP confirmado tienden a corregir sus ciclos menstruales en edad reproductiva avanzada, por esta razón, no se recomienda el estudio para SOP en los primeros años de edad menstrual, excepto que haya efectos de androgenización evidentes. Hay que tener en cuenta que la producción de andrógenos persiste alta por tiempo variable en la menopausia. Por otro lado, la afectación metabólica aumenta a lo largo de la vida, debido a la suma de los fenómenos de envejecimiento y ambientales.

Después de confirmar al menos 2 criterios, debe descartarse otras causas de EEA. En general, el diagnóstico diferencial más importante es HSC-NC, pues la expresión clínica es coincidente y el rango de elevación de **T** puede sobreponerse. Por esta razón, la medición de 17 hidroxiprogesterona (17OH-P4), es, tal vez, el único examen de rutina en este aspecto. A pesar de lo que se repite, la medición de tirotrópina (TSH), y prolactina (PRL), tiene muy poco papel en EEA, salvo en casos extremos y poco comunes. Es importante saber que SOP es una de las causas más frecuentes de hiperprolactinemia secundaria, porque una PRL de 45 ng / mL en una mujer con amenorrea puede inducir al error diagnóstico de una hiperprolactinemia primaria.

Una concentración de **T** total mayor de 80 ng / dL, o, la evidencia de otros signos mayores de virilización, deben hacer sospechar desde el inicio, una causa diferente; el

síndrome de Cushing, HSC-C y los tumores virilizantes son los diagnósticos más probables. El diagnóstico depende de la sospecha clínica, los hallazgos semiológicos y los resultados de laboratorio y de imágenes pertinentes. T total igual o mayor a 200 ng / dL siempre debe hacer sospechar un tumor, usualmente de origen ovárico; el tratamiento es quirúrgico.

HSC-C se confirma con una concentración de 17-OHP4 en muestra ocasional igual o mayor a 1000 ng / dL (10 ng / mL). Un resultado en zona gris de 200 a 999 ng / dL, obliga a la confirmación con la prueba de estímulo con 250 ug de ACTH hidrosoluble. El diagnóstico del síndrome de Cushing es complejo pues requiere de varias pruebas simultáneas. Inicialmente se solicita cortisol en muestras matutina y vespertina ocasionales, medición de cortisol en orina de 24 horas y prueba de supresión con dexametasona; tanto el síndrome de Cushing como HSC-C deben ser tratados por endocrinología clínica.

La hipertecosis ovárica es un diagnóstico raro, que se presenta en mujeres después de la menopausia y se caracteriza por un proceso de virilización progresivo de evolución reciente, asociado a un exceso de respuesta del estroma ovárico a la concentración elevada de la hormona luteinizante (LH), en el marco de un trastorno metabólico con resistencia a la insulina. Parece corresponder a la sinergia de estímulo de la LH e IGF-1 sobre unas células tecales particularmente sensibles, las cuales pueden producir una T total mayor de 100 ng / dL; el tratamiento es quirúrgico.

En algunas ocasiones habrá casos aparentes de EEA relacionados con secuelas de la administración de medicamentos androgénicos. Si hay exposición fetal, la niña puede nacer con trastornos de la diferenciación sexual, pero no se demostrará luego un EEA que lo justifique. En adultas, esta situación está relacionada con las sustancias usadas para el aumento de la masa muscular en el ámbito deportivo.

Por último, hay raros casos de androgenización durante el embarazo cuando se usan concentraciones muy elevadas de P4, debido a que existe una vía metabólica llamada "la puerta trasera" o alterna, que permite la producción de DHT a partir de P4, sin la necesidad de las enzimas de la vía clásica.

En este punto la paciente debe tener un diagnóstico preciso de la causa de EEA. Si, como es lo usual, se trata de un SOP, el paso siguiente es establecer las afectaciones que produce

en cada paciente. SOP está asociado a 4 grandes problemas: el primero es el riesgo de enfermedad endometrial que presentan las mujeres con oligo-amenorrea, debido a que la anovulación genera un estado de estrógeno persistente, el cual tiene efectos nocivos sobre el endometrio a largo plazo, HUA, afectación de la fertilidad y aún cáncer de endometrio pueden estar asociados a este fenómeno. El segundo es el trastorno estético relacionado con el acné, el hirsutismo y AA. El tercero es la infertilidad en aquellas con anovulación, y el cuarto, son los trastornos metabólicos y cardiovasculares, principalmente en aquellas con sobrepeso y obesidad. Los efectos emocionales negativos son más importantes cuanto más se afecte la autoestima. Una mujer puede presentar efectos mínimos, como una oligomenorrea, o el abanico completo del síndrome con importante afectación general de la salud.

Se deben solicitar los exámenes pertinentes para cada situación. Debido al alto riesgo de diabetes, se recomienda la medición periódica de la glucemia en ayunas y poscarga a lo largo de la vida, el estudio de lípidos se hace al diagnóstico y se repite o no según los resultados. Se recomienda estudio histológico del endometrio en mujeres con oligo-amenorrea y HUA después de los 32 años.

Tratamiento

En casos de SOP el tratamiento depende de los trastornos que afecten a la paciente. Una mujer con SOP puede pasar de la normalidad a las manifestaciones típicas de SOP con un aumento sustancial de peso, aunque hay casos muy sintomáticos con peso normal. Es posible que estas mujeres tengan una base genética diferente.

De acuerdo con esto, la expresión de SOP es, con frecuencia, dinámica. El problema de la paciente con sobrepeso u obesidad es el mismo de la población general, el cual se basa en un fenómeno de adicción de muy difícil manejo, posiblemente facilitado por el ambiente hormonal anabólico presente; requiere de un manejo de grupo que genere un apoyo adecuado, es escasa la oferta de medicamentos anorexígenos, con utilidad limitada.

El tratamiento farmacológico de SOP depende del objetivo. Desde el punto de vista hormonal el tratamiento más simple es un progestágeno cíclico para protección endometrial, en una mujer con oligo-amenorrea como única queja y que no

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



necesite anticoncepción. Puede proponerse un progestágeno de depósito o un dispositivo intrauterino con L-norgestrel para aquellas que, además, necesiten anticoncepción y no presenten acné ni hirsutismo, pero para quienes los presentan, está indicado el uso de anticonceptivos orales combinados (ACO).

ACO es el pilar farmacológico principal en el tratamiento de SOP porque, además de la anticoncepción, protege al endometrio y disminuye la producción de andrógenos ováricos. Este último efecto depende de 3 mecanismos: El más importante es la marcada disminución de la producción de LH, el segundo es el efecto del potente etinilestradiol (EE), oral sobre la producción de SHBG en el hígado, lo cual permite capturar una mayor cantidad de T; y el tercero (menos importante), el pequeño efecto sobre el receptor de andrógenos que puede ejercer un progestágeno antiandrogénico. En este aspecto, se cuenta con la asociación EE- clormadinona, porque hay limitación para el uso de las combinaciones de EE-ciproterona y EE-drospironona en vista de la alerta trombogénica. En cuanto al riesgo general de ACO en las pacientes obesas jóvenes se considera que es mayor el beneficio que se obtiene. Es importante aclarar a la paciente que la duración del tratamiento con ACO es prolongada. No hay datos suficientes sobre el papel de anticonceptivos combinados de depósito.

La respuesta clínica de ACO sobre el hirsutismo se toma meses para ser observada y es muy lenta. Cuando el hirsutismo es importante (mayor de 15 puntos), o cuando no hay respuesta adecuada con ACO, puede ser necesario prescribir un antiandrógeno adicional. No hay que olvidar que son teratogénicos y nunca deben ser usados sin una anticoncepción segura.

El de mayor uso es la espironolactona, un diurético ahorrador de potasio antagonista de la aldosterona, que tiene efecto antiandrogénico moderado a través de su unión al receptor de andrógenos. La dosis diaria puede ser de 100 a 200 mg, por períodos no menores de 6 meses y empezando con dosis menores, produce poliuria y efectos gastrointestinales, pero no induce hipotensión. La ciproterona en dosis de 10 a 50 mg / día ha sido prescrita durante los primeros 15 días del ciclo de ACO para evitar trastornos menstruales.

Otros antiandrogénicos son de menor uso. El finasteride actúa a través de la inhibición de la 5 α -reductasa, la enzima responsable del paso de T a DHT en los tejidos diana. Una dosis oral de 5 mg / día es la usual; se ha informado de elevación de la tasa de suicidios en hombres que lo toman para hipertrofia benigna de próstata, a dosis mayores. La flutamida es el antiandrógeno más potente disponible, de uso en cáncer de próstata, se propone en dosis de 62,5 a 125 mg / día para tratar el hirsutismo. Es necesario vigilar la función hepática periódicamente.

Se debe tener en cuenta que un efecto secundario importante de todos los antiandrogénicos es la disminución de la libido. La eflornitina carece de ese efecto porque es un medicamento inhibidor de la ornitindecarboxilasa, una enzima activa en la síntesis de poliaminas, moléculas implicadas en la producción de proteínas necesarias para el ciclo celular; se usa como crema facial para tratar el hirsutismo localizado, en aplicación 2 veces al día por lapsos de 6 meses.

Siempre se debe contar con las diferentes posibilidades de tratamiento cosmético, lo cual incluye el rasurado, las diferentes técnicas de depilación, y la termólisis laser. El manejo del hirsutismo es difícil, por lo que se requiere de paciencia y adherencia a los tratamientos.

Cuando la anovulación por SOP es responsable de una infertilidad, la inducción de la ovulación con inductores de FSH endógena, como citrato de clomifeno y letrozol, es efectiva. La destrucción controlada del estroma de ambos ovarios por técnica electroquirúrgica, a través de una laparoscopia, ha reemplazado a la original resección en cuña, esta estrategia permite recuperar, por tiempo variable, ciclos ovulatorios. En vista de que puede afectar la reserva folicular no es un tratamiento de primera línea.

En mujeres con obesidad se debe lograr una disminución de peso de, al menos 10 %, con los fines de mejorar los resultados de los inductores y de disminuir complicaciones obstétricas relacionadas. Este objetivo tiene mayor relevancia si se tiene en cuenta que la inducción de la ovulación aumenta en 10 veces la tasa natural de embarazos múltiples.

El principal problema que afronta a largo plazo una mujer con SOP es la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Hay una relación directa entre la obesidad y estos riesgos, por lo cual el pilar fundamental del tratamiento de SOP es el control de peso y es una información que debe repetirse. En razón de la base adictiva del fenómeno, los resultados de los tratamientos médicos, y aún de los quirúrgicos, son limitados. La metformina ha sido prescrita con la esperanza de disminuir el efecto de los andrógenos, disminuir el peso y mejorar las tasas de ovulación, pero no hay respaldo para estas indicaciones. La metformina solo debe ser propuesta en casos de intolerancia a los carbohidratos, demostrada por una glucemia en ayunas o poscarga alteradas, y, después de intentar corregir los aspectos nutricionales. Hay que insistir en que ni el diagnóstico de SOP, ni la presencia de acantosis nigricans y sobrepeso, ni la anovulación son indicaciones para su prescripción.

Cuando se trata de HSC-NC, el tratamiento hormonal es homologable al de SOP. No hay indicación de uso de glucocorticoides, excepto, tal vez, durante el proceso de inducción de la ovulación, cuando está indicada. HSC-C virilizante es una enfermedad grave de diagnóstico temprano cuyo tratamiento debe ser realizado por endocrinología clínica, pediátrica o del adulto.

El hirsutismo idiopático es una entidad rara que requiere del uso de antiandrógenos asociados con anticoncepción y a tratamientos cosméticos por años. La hipertecosis ovárica requiere de ovariectomía bilateral, cuya histología demostrará la hiperplasia tecal benigna.

La mayoría de los tumores productores de andrógenos son de origen ovárico. La metástasis a ovario de adenocarcinoma gástrico pueden producir andrógenos en alta concentración. Los primarios del estroma ovárico pueden ser benignos o malignos, de manera que el tipo de tratamiento quirúrgico dependerá de su estirpe. Lo adenomas suprarrenales productores de andrógenos son extraordinariamente raros. Con HSC-C, son las únicas causas de elevación significativa de DHEA y androstenediona; el tratamiento es la extirpación de la suprarrenal afectada.

Conclusión

La principal causa de EEA es SOP. Cualquier otro origen está relacionado con efectos evidentes de androgenización y virilización, lo cual facilita el diagnóstico. Una T mayor de 80 ng / dL excluye el diagnóstico de SOP, el cual raramente supera 60 ng / dL.

SOP es una condición muy frecuente que no siempre genera enfermedad. Tiene una base familiar multifactorial y produce alteraciones endocrinológicas y metabólicas de grado variable, con efectos clínicos que no siempre se expresan como exceso de andrógenos, razón por la cual, hay que tenerlo presente en la consulta ginecológica. Por otro lado, se debe evitar abusar del diagnóstico en los primeros años después de la menarquia. Un trastorno menstrual en esta edad se trata igual, con o sin SOP.

El diagnóstico requiere de la aplicación de los criterios del consenso de Rotterdam. Hay 4 grandes efectos de SOP que se expresan de manera variable en la misma mujer: riesgo de enfermedad endometrial, efecto estético, infertilidad y riesgos metabólico y cardiovascular; en general, los 2 pilares fundamentales del tratamiento son los ACO y el autocuidado, entendido como el mantenimiento de un IMC normal a lo largo de la vida.

Lecturas recomendadas

1. Lizneva, D., Gavrilova-Jordan, L., Walker, W., Azziz, R. (2016). Androgen excess: investigations and management. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 37, 98-118.
2. Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., Boivin, J. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and sterility, 97(1), 28-38.
Franks, S., & Berga, S. L. (2012). Does PCOS have developmental origins?. Fertility and sterility, 97(1), 2-6.
3. Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., ... & Norman, R. J. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Human Reproduction, 33(9), 1602-1618.
4. Liu K, Motan T, Claman P. No. 350-Hirsutism: Evaluation and Treatment. J Obstet Gynaecol Can. 2017;39(11):1054e1068
5. Uysal, G., Sahin, Y., Unluhizarci, K., Ferahbas, A., Uludag, S. Z., Aygen, E., & Kelestimur, F. (2017). Is acne a sign of androgen excess disorder or not?. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 211, 21-25.
6. Rodgers, R. J., Suturina, L., Lizneva, D., Davies, M. J., Hummitzsch, K., Irving-Rodgers, H. F., & Robertson, S. A. (2019). Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon?. Medical hypotheses, 124, 31-34.
7. Copp, T., Jansen, J., Doust, J., Mol, B. W., Dokras, A., & McCaffery, K. (2017). Are expanding disease definitions unnecessarily labelling women with polycystic ovary syndrome?. Bmj, 358, j3694.
8. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. ISBN-13:978-0-646-98332-5. Copies of the guideline can be downloaded from: monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos
9. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Stephanie S. Rothenberg, Rachel Beverley, Emily Barnard, Massoud Baradaran-Shoraka, Joseph S. Sanfilippo. Best 104 Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 48 (2018) 103e114
10. Fenichel, P., Rougier, C., Hieronimus, S., & Chevalier, N. (2017, July). Which origin for polycystic ovaries syndrome: genetic, environmental or both?. In Annales d'endocrinologie (Vol. 78, No. 3, pp. 176-185). Elsevier Masson.
11. Young, J., Tardy, V., de la Perrière, A. B., Bachelot, A., & Morel, Y. (2010, February). Detection and management of late-onset 21-hydroxylase deficiency in women with hyperandrogenism. In Annales d'endocrinologie (Vol. 71, No. 1, pp. 14-18). Elsevier Masson.

Capítulo 8

Diversidad de género. Cuidado de las personas transgénero en la consulta médica de hoy

Luisa Fernanda Muñoz Fernández

Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia
Máster en anticoncepción, salud sexual y reproductiva para Iberoamérica, Universidad de Alcalá
Docente de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Introducción

La real academia de la lengua española en su diccionario virtual, define el sexo como la condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas. Extrapolando esta definición se ha clasificado también a los seres humanos en su condición de macho o hembra, y para cada uno, se había establecido clásicamente una orientación sexual y por supuesto una identidad de género. El mismo diccionario define género como un conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes; estos parámetros rígidos e inflexibles corresponden a una clasificación binaria y simplista. A través de la historia algunas personas han experimentado angustia y confusión ante este sistema, pues se han sentido atrapados en un cuerpo que no refleja lo que perciben de sí mismos y como desean proyectarse ante los demás. (1)

El término transexual se describió en 1923 para hacer referencia a las personas que deseaban vivir una vida que correspondía con un género diferente al asignado al nacer. En 1966 Harry Benjamin, un médico especialista en endocrinología de origen alemán presentó el libro *The transsexual phenomenon*, una de las primeras publicaciones sobre la disforia de género y la transexualidad; en su prólogo hace referencia a Christine Jorgensen, la primera persona en recibir tratamiento hormonal y cirugía de reasignación de sexo con éxito; quien hizo una transformación de soldado norteamericano a artista de Hollywood, y fue pionera en la defensa de los derechos de las personas trans; a ella expresó su amplia admiración y reconoció el coraje que tuvo para defender sus derechos en la época. Benjamin reconoce en la introducción de su libro la amenaza que el pensamiento y la corriente conservadora puede representar para el progreso de la ciencia en general, y, de la medicina en particular; una realidad para la década de los sesenta que es todavía vigente. (2)

“...Para el hombre sencillo de la calle, solo hay dos sexos. Una persona es hombre o mujer, Adán o Eva. Con más aprendizaje vienen más dudas. Los más sofisticados se dan cuenta de que cada Adán contiene elementos de Eva y cada Eva alberga rastros de Adán, tanto física como psicológicamente...La persona mejor educada sabe de la existencia de intersexuales...también conoce la homosexualidad, la bisexualidad y el travestismo...” (2)

The Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association fue fundada en 1979 y es reconocida ahora como The World Professional Association for Transgender Health (WPATH), quienes han publicado guías de manejo para esta población de manera actualizada, y son referente para otros documentos y protocolos en el mundo.

Es importante reconocer que los términos usados para hacer referencia a diferentes circunstancias, expresiones o grupos de personas han sido cambiantes en el tiempo, durante este texto se usarán las descritas por el Ministerio de protección social en la página web del observatorio y Profamilia así:

Sexo: clasificación en términos biológicos. En otros textos se usa indistintamente de sexo gonadal o biológico, pero ante la posibilidad de que un individuo cromosómicamente XY tenga genitales de apariencia femenina, la sociedad Americana de Endocrinología sugiere evitar el uso de estos últimos.

Género: construcción social, cultural y psicológica que determina el concepto de mujer, hombre y de otras categorías no binarias o normativas. Es la conceptualización de la identidad y los comportamientos.

Identidad de género: es la forma como cada persona se construye, se define, se expresa y vive en relación con su sexo y los elementos del género que adopta (femenino, masculino, trans).

Expresión de género: hace referencia a la forma en que cada individuo se proyecta al mundo, el nombre, la ropa o corte de cabello; y que puede o no estar en relación con la identidad de género.

Orientación sexual: hace referencia al deseo erótico y la afectividad de las personas (heterosexuales, homosexuales, bisexuales y otros).

El término transexualismo ha sido reemplazado por el de disforia de género en el sistema de clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría, para describir a las personas que no se encuentran satisfechas con el género designado; por otro lado, la organización mundial de la salud en el listado de códigos diagnósticos en su última versión CIE-11, ha propuesto el término incongruencia de

género. Ambos se usarán por ahora de igual manera, así como han sido usados en las últimas guías de manejo de la Sociedad Americana de Endocrinología.

Importancia del cuidado de los pacientes trans

Las personas lesbianas, gay, bisexuales y transgénero encuentran dificultades para acceder a servicios médicos de alta calidad y compasivos; en la mayoría de ocasiones por insuficientes conocimientos de los proveedores de salud. (3) El objetivo de esta revisión es describir los aspectos más importantes en el cuidado de las personas trans y promover su cuidado en la consulta ginecológica **ver tabla 1**. Si bien el principal propósito es académico, también busca sensibilizar ante la problemática a la que se ven expuestos estos pacientes.

En este sentido, es importante mencionar el caso de Robert Eads, un hombre trans norteamericano quien luego de recibir tratamiento hormonal de sustitución con testosterona y algunas cirugías, a los 51 años le fue diagnosticado un cáncer de ovario. Debido al estigma social que generaba tratar a personas trans, más de una docena de médicos se rehusaron a tratarle; para 1997 cuando logró acceder a tratamiento oncológico apropiado había pasado un año desde el momento del diagnóstico y finalmente falleció en 1999; su historia fue contada en el documental Southern Comfort el cual fue galardonado en diferentes festivales cinematográficos.

El papel del personal de salud de hoy incluye el garantizar los cuidados a las mujeres trans (quienes han transcurrido un proceso de masculino a femenino) y a los hombres trans (quienes han transcurrido un proceso de femenino a masculino), ya que, a pesar de su nuevo nombre y aspecto físico, requieren de seguimientos y cuidados médicos específicos de nuestra parte. El acompañamiento a los procesos de transición de cada uno de estos individuos antes o durante la pubertad convoca al manejo multidisciplinario con pediatría, psiquiatría, sicología y urología.

Tabla 1. Cuidados médicos en la población transgénero.

Mujeres trans	Hombres trans
<ul style="list-style-type: none"> • Tamización para cáncer de mama. • Seguimiento de la terapia hormonal con estrógenos incluyendo las posibles comorbilidades que harían reconsiderar su uso. • Establecer el riesgo de desmineralización ósea en cuanto a la adherencia a la terapia y el antecedente de orquiectomía. • Diagnóstico y tratamiento de infecciones vaginales, teniendo en cuenta el método quirúrgico usado para su formación. • Tamizaje para cáncer de próstata. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamización para cáncer de mama, aún en quienes fueran sometidos a mastectomía. • Tamización de cáncer de cérvix cuando sea pertinente y vigilancia uterina según síntomas y edad. • Seguimiento de la terapia hormonal con estrógenos, incluyendo las posibles comorbilidades que harían reconsiderar su uso. • Establecer el riesgo de desmineralización ósea en cuanto a la adherencia a la terapia y el antecedente de ooforectomía. • Anticoncepción cuando sea pertinente.

Diagnóstico e ingreso al grupo de manejo multidisciplinario

Si bien el objetivo de este documento no es revisar los criterios diagnósticos y la forma como puede realizarse el abordaje de evaluación de las personas transgénero; es recomendable que solo personal entrenado adecuadamente en el uso del DSM-V y que sea capaz de distinguir entre la incongruencia de género/disforia de género y otras condiciones con características similares esté a cargo de los estudios iniciales; además, se requiere entrenamiento en el diagnóstico de otras condiciones psiquiátricas y preferiblemente experticia y experiencia en el campo.

El diagnóstico de niños y adolescentes debe estar acompañado por personal entrenado específicamente en estas edades. Si bien, algunos individuos pueden expresar incomodidad con la asignación de género al nacer y ser marcado su deseo de expresar otra identidad de género durante la niñez; la Academia Americana de Endocrinología sugiere evitar administrar medicamentos que favorezcan

el freno del desarrollo puberal de manera rutinaria en la niñez; por el contrario, se sugiere que la terapia hormonal de reasignación sea iniciada una vez hayan expresado los cambios iniciales más tempranos de pubertad. (1)

Criterios diagnósticos de disforia de género en adolescentes y adultos. Los criterios son: (4)

A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de dos de las características siguientes:

- Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y sus caracteres sexuales primarios o secundarios (o en los adolescentes jóvenes, los caracteres sexuales secundarios previstos).
- Un fuerte deseo por desprenderse de los caracteres sexuales propios primarios o secundarios, a causa de una marcada incongruencia con el sexo que se siente o expresa (o en los adolescentes jóvenes, un deseo de impedir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios previstos).
- Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo opuesto.
- Un fuerte deseo de ser del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
- Un fuerte deseo de ser tratado como del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).
- Una fuerte convicción de que uno tiene los sentimientos y reacciones típicos del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna).

B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o, a un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

Consideraciones generales sobre el tratamiento hormonal

Es importante establecer que no todas las personas con disforia/incongruencia de género desean establecer un proceso de transición, y esto está en relación con la expresión de género; o el momento en el que decidan iniciar el proceso de transición puede ser variable, tan temprano como en la niñez, la adolescencia o en la edad adulta.

Los objetivos de la terapia hormonal son disminuir los niveles endógenos de hormonas sexuales y así, disminuir los caracteres sexuales no deseados y reemplazar los niveles hormonales para que sean congruentes con la identidad de género de cada individuo.

Es frecuente que las personas soliciten orientación sobre las diferentes opciones de tratamiento cosmético, médico (hormonal y no hormonal) y quirúrgico en su proceso de transición, y en este sentido, el personal de salud en atención primaria debe contar con el adecuado entrenamiento y conocimiento para ofrecer información veraz, oportuna y adecuada de acuerdo con las particularidades de cada caso. Es importante en principio no crear falsas expectativas respecto a los diferentes tratamientos, el tiempo en que toma en hacer efecto y los cambios que pueden o no experimentar (**tabla 2 y 3**). Algunas características físicas del adulto pueden cambiar en respuesta a la terapia de sustitución hormonal; sin embargo, otras como la gravedad de la voz en las mujeres trans, requerirá de otras terapias como cirugía, al igual que el control del vello corporal que deberá recibir manejo multidisciplinario con dermatología y otras terapias cosméticas.

El tratamiento de adolescentes transgénero implica unas consideraciones especiales que se escapan a las de esta revisión. El inicio del desarrollo puberal marca la posibilidad de inicio de tratamiento hormonal de reafirmación de género; es decir, la administración de hormonas sexuales exógenas que buscan generar los cambios físicos deseados con su identidad de género ya establecida, y suprimir la presencia o desarrollo de las correspondientes con su sexo cromosómico; sin embargo, el inicio de la terapia no solamente debe considerarse en cuanto a la presencia o no de cambios físicos; debe tenerse en cuenta las posibilidades de impacto sobre la salud ósea y la afectación del pico de masa ósea, así como el desarrollo gonadal, que si bien está en relación a los cambios físicos que pudieran ser indeseados por el individuo, también están en relación con su capacidad reproductiva y esto es especialmente importante al momento de asesorar sobre las diferentes opciones de conservación de la fertilidad.

Tabla 2. Efectos feminizantes en mujeres transgénero. Cambios

Inicio	Tiempo máximo	
Redistribución de la grasa corporal	3-6 m	2-3 a
Disminución de la masa muscular y fuerza	3-6 m	1-2 a
Disminución oleosidad de la piel	3-6 m	Desconocido
Disminución deseo sexual	1-3 m	3-6 m
Disminución erecciones espontaneas	1-3 m	3-6 m
Disfunción sexual masculina	Variable	Variable
Disminución volumen testicular	3-6 m	2-3 a
Disminución producción espermática	Desconocido	>3 a
Disminución del crecimiento de vello terminal	6-12 m	>3 a
Cambios en la voz • m: meses, a: años	Sin cambios	—

Modificado de: (1)

Tabla 3. Efectos masculinizantes en los hombres transgénero.

Cambios	Tiempo	Máximo
Oleosidad de la piel	1-6 m	1-2 a
Crecimiento vello facial y corporal	6-12 m	4-5 a
Aumento masa muscular y fuerza	6-12 m	2-5 a
Redistribución de la grasa corporal	1-6 m	2-5 a
Supresión menstruación	1-6 m	—
Crecimiento del clítoris	1-6 m	1-2 a
Atrofia vaginal	1-6 m	1-2 a
Cambios en la voz	6-12 m	1-2 a

Modificado de: (1)

El uso de la terapia hormonal puede considerarse en aquellos adultos y adolescentes que presenten disforia/ incongruencia de género persistente, bien documentada de acuerdo con los criterios previamente descritos; que estén en capacidad de tomar una decisión adecuadamente informada y consentir el inicio del tratamiento. En caso de que hubiera alguna preocupación por el estado mental del paciente o una comorbilidad relacionada, debe estar adecuadamente tratada y estable.

La edad puede ser un criterio en algunos países o de acuerdo con las consideraciones médicas e inicio de pubertad (la Asociación Americana de Endocrinología, considera los 16 años como una edad en la que la mayoría de los adolescentes han confirmado la persistencia de la disforia de género y tienen capacidad mental suficiente para dar consentimiento informado). Si bien existen pocos estudios en el inicio de tratamiento hormonal previo a los 14 años, se sugiere un equipo multidisciplinario.

La WPATH ha sugerido dentro de sus recomendaciones de práctica clínica, que las personas antes de recibir los tratamientos irreversibles, cirugías, gonadectomía o tratamiento hormonal, establezcan Experiencias de Vida Real (RLE, por su sigla en inglés) lo que implica adoptar de lleno el género elegido en los quehaceres de la vida diaria; sin embargo, algunos autores y grupos de trabajo consideran que tomar por completo el género asignado, sin haber recibido los beneficios de la terapia puede resultar muy desafiante, por lo que se ha sugerido que ambos sucesos, el tratamiento hormonal y las RLE ocurran de manera sincrónica. (3)

El objetivo de estas recomendaciones siempre ha estado encaminado a asegurar que el inicio de tratamientos irreversibles o con efectos importantes sobre la salud, estén de acuerdo con los deseos del paciente y puedan ser integrados dentro de su vida diaria; sin embargo, en ningún momento deben considerarse un requisito y no deben convertirse en barreras para que las personas con disforia/ incongruencia de género, tengan acceso a las diferentes terapias de reafirmación de género.

Riesgos asociados a la terapia hormonal

La exposición a hormonas sexuales exógenas puede suponer un riesgo según sean los niveles sanguíneos alcanzados, las comorbilidades de cada individuo y los cambios fisiológicos de este nuevo estado hormonal. Es importante realizar medición de los niveles hormonales en el tiempo con el objetivo de evitar, sobretratamiento y niveles suprafisiológicos de testosterona o estrógenos según sea el caso.

En la tabla 4 se exponen los principales riesgos asociados con el uso de terapia hormonal de reafirmación de género. Es importante resaltar que la suspensión de esta, también puede impactar de manera negativa la salud de los individuos; quienes han sido sometidos a gonadectomía deben conocer la importancia de no suspender el tratamiento, pues pueden caer en un estado de hipogonadismo, y es el metabolismo óseo de los más afectados.

Tabla 4. Efectos masculinizantes en los hombres transgénero.

Mujeres transgénero: estrógenos	Hombres transgénero: testosterona
Alto riesgo de: enfermedad tromboembólica	Alto riesgo de: poliglobulia (hematocrito mayor de 50 %)
Moderado riesgo de:	Moderado riesgo de:
<ul style="list-style-type: none"> • Macro prolactinoma • Cáncer de mama • Enfermedad coronaria • Enfermedad Cerebrovascular • Colelitiasis • Hipertrigliceridemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción hepática • Enfermedad coronaria • Enfermedad Cerebrovascular • Hipertensión • Cáncer de mama o útero

Modificado de: Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/ Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

La terapia con estrógenos y antiandrógenos, produce en las mujeres transgénero el desarrollo de tejido mamario histológicamente similar al de las mujeres cisgénero (personas cuyo sexo biológico coincide con su identidad de género), (5) por lo que es razonable la preocupación sobre la posibilidad de desarrollar cáncer de mama; aunque la evidencia hoy en día es controvertida.

Un estudio de cohorte con más de 2.000 mujeres transgénero en los países bajos de 1997, no mostró aumento en la mortalidad por cualquier causa relacionada con el uso de terapia hormonal en un seguimiento de 30 años, y análisis posteriores de esta cohorte en 2013, demostró una incidencia de cáncer de mama similar a la de mujeres cisgénero (4,1/100.000 personas-año). Es por esto por lo que los diferentes grupos de práctica clínica sugieren que se realice tamización para cáncer de mama por encima de los 50 años, cuando llevan más de 5 años de uso de estrógenos en las mujeres transgénero y de igual manera a los hombres transgénero que no han sido sometidos a mastectomía.

No existen guías de tamización para los hombres trans luego de haberse realizado una cirugía reconstructiva; sin embargo, ante la posibilidad de pequeños residuos de tejido mamario se sugiere vigilar clínicamente y considerar el uso de ecografía o resonancia magnética de acuerdo a los factores de riesgo individuales. (3)

En las mujeres transgénero la disminución de los niveles de testosterona está usualmente relacionado con una disminución marcada de la posibilidad de presentar hipertrofia de la próstata; sin embargo, casos de cáncer de próstata han sido reportados en esta población, especialmente en quienes han realizado el proceso de transición por encima de los 50 años, (6) por lo que se sugiere mantener las recomendaciones de tamización con screening clínico, examen rectal y a través de la neovagina en los casos pertinentes y de laboratorio con medición del antígeno prostático. (3)

La asociación Americana de Endocrinología menciona la necesidad de estas estrategias de identificación temprana, en quienes realizaron su proceso de transición por encima de los 20 años, aunque es poco claro debido a la escasa participación de estas personas en los estudios de tamización, sobre cuáles recomendaciones seguir en quienes el proceso de transición ocurrió en la pubertad.

Los hombres transgénero deben continuar la tamización de cáncer de cuello uterino cuando esté indicado; los citotecnólogos deben conocer el origen de la muestra pues en ocasiones, debido al nombre del paciente puede confundirse. Los resultados con muestras inadecuadas son frecuentes y el uso de estrógenos vaginales durante 1 a 2 semanas de la prueba puede mejorar los resultados;

(3) las estrategias de tamización con pruebas de VPH son probablemente las más cómodas para esta población, debido al período libre de seguimiento, hasta 5 años en caso de una prueba de VPH negativo.

Si bien, no existen estrategias de tamización para la enfermedad tromboembólica venosa, en cada consulta es importante establecer el riesgo de trombosis de las pacientes; quienes fumen deben ser invitadas a cesar el consumo de tabaco en cada consulta y referir al especialista en toxicología y adicciones cuando así lo desee la paciente; en estos casos es probable el beneficio de ofrecer la sustitución con estrógenos por vía transdérmica.

El colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, recomiendan usar los calculadores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, por su sigla en inglés) para establecer la necesidad de uso de aspirina o estatinas, usando datos demográficos y otros factores de riesgo. No hay en el momento guías para indicar si debe usarse el sexo biológico o el de la identidad de género en la aplicación del ASCVD risk calculator; se considera razonable utilizar el de nacimiento, si el proceso de transición fue iniciado de manera tardía; sin embargo, en aquellos individuos cuyo proceso inició a edades tempranas puede usarse el género establecido con la terapia hormonal. (3)

Terapia hormonal de afirmación de género

En este capítulo se describirán las diferentes alternativas de tratamiento médico hormonal de hombres y mujeres transgénero adultos. El proceso de transición en la niñez/adolescencia requiere unas consideraciones especiales que como se ha mencionado previamente, escapa a los objetivos de este capítulo. Es importante resaltar que el tratamiento con estos compuestos hormonales tiene efecto sobre la fertilidad, por lo que todas las personas deben recibir, previo al inicio del manejo hormonal de sustitución, consejería en preservación de la fertilidad que incluyen crio preservación de espermatozoides u ovocitos.

Terapia hormonal para hombres transgénero

Los diferentes regímenes de tratamiento hormonal siguen los principios generales del manejo del hipogonadismo masculino, el objetivo es lograr niveles de testosterona en

el rango masculino normal (dependiendo del laboratorio 320 a 1000 ng/dL) pues los niveles suprafisiológicos están relacionados con aumento de los efectos secundarios y deben evitarse. (3)

Existen diferentes preparaciones y vías de administración que se pueden ver resumidos en la tabla 5; no existe suficiente información para sugerir superioridad entre una u otra opción de tratamiento; (1) sin embargo, el uso de parches puede estar limitado por reacciones cutáneas y la vía muscular puede resultar incómoda a largo plazo. En nuestro medio en vista de la no disponibilidad actual del enantato de testosterona, el uso de preparados con undecanoato de testosterona cada 12 semanas pareciera ser la opción más adecuada.

La amenorrea suele presentarse únicamente con el uso de la testosterona, sin embargo, en caso de presentar sangrado menstrual indeseado, pudiera considerarse el uso de progestágenos, ablación endometrial, o si hace parte del deseo del paciente la histerectomía.

Tabla 5. Regímenes de tratamiento para el hombre transgénero

Nombre del medicamento	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Enantato o Cipionato de testosterona • Undecanoato de testosterona • Gel testosterona 1 % • Parche transdérmico de testosterona 	<ul style="list-style-type: none"> • 100-200mg IM cada 2 semanas o subcutáneo 50 % por semana • 1000mg cada 12 semanas • 50-100mg/día • 2,5-7,5 mg/día

Modificado de: Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Durante el seguimiento médico debe identificarse la aparición de poliglobulia, apnea del sueño, hipertensión arterial, ganancia excesiva de peso entre otros.

Durante el primer año se sugieren visitas trimestrales para monitorizar los signos de virilización y la presencia de efectos secundarios; de igual manera, la medición de niveles de testosterona con igual periodicidad hasta que se alcancen los niveles fisiológicos deseados. El momento de la medición de los niveles de testosterona dependerá del preparado usado; en el caso del enantato de testosterona deberá ser entre una y otra dosis con un objetivo de 400-700 ng/dL. En el caso del undecanoato la medición debe realizarse justo antes de la aplicación de la próxima dosis y si el resultado es menor de 400 ng/dL, debe ajustarse el intervalo de la administración. En los pacientes que eligen el tratamiento transdérmico deberá estudiarse luego de una semana de aplicación diaria.

El hematocrito debe medirse de base y cada 3 meses durante el primer año; una vez alcanzados niveles estables, puede espaciarse bianualmente. (6) La flebotomía puede considerarse como una opción de tratamiento adecuada a corto plazo, sin embargo, debe estudiarse si la elevación del hematocrito esta en relación a niveles supra fisiológicos de testosterona o descartar otras posibles causas. (5)

La medición del perfil lipídico y glucosa deberá establecerse al inicio de la terapia y los controles posteriores, de acuerdo con la ganancia de peso y demás factores de riesgo del paciente.

Terapia hormonal para mujeres transgénero

Los regímenes de tratamiento hormonal para las mujeres transgénero son más complejos que para su contraparte masculina, pues el uso único de estrógenos es incapaz de disminuir los niveles de testosterona a rangos femeninos, por lo que debe adjuntarse otros tratamientos como las progestinas, agonistas de GnRH, espironolactona entre otros. (1)

Aunque el uso de cualquier compuesto estrogénico está relacionado con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, parece más preocupante con el uso de etinil-estradiol, motivo por el cual la Asociación Americana de Endocrinología desaconseja su uso. (5)

El objetivo del tratamiento es llevar los niveles de testosterona < 50ng/dL (niveles femeninos) y el estradiol de 100 a 200 pg/mL. En la tabla 6 se detallan las diferentes opciones de tratamiento. La vía subdérmica y muscular parecieran ser una mejor opción que las orales al evitar el metabolismo de primer paso y, el estrógeno de elección parece ser el 17B-estradiol, de hecho, algunas guías sugieren que cuando haya disponibilidad del 17-B estradiol no se indicarían los estrógenos conjugados. (5)

Tabla 6. Regímenes de tratamiento para las mujeres transgénero.

Nombre del medicamento	Dosis
<ul style="list-style-type: none"> • 17- B estradiol oral • Estrógenos conjugados • 17B- estradiol Transdérmico • Valerato de estradiol o cipionato • Espironolactona • Acetato de ciproterona 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-6 mg/día • 1,25 – 2,5 mg/día • 0,025 – 0,2 mg/día (parche cada 3-5días) • 5-30 mg IM cada 2 semanas o 2-10mg semanal • 100-300 mg/día • 25-50 mg/día

Modificado de: Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Cuando una mujer transgénero se ha sometido a gonadectomía, el tratamiento hormonal es modificado, pues, ya no hay producción endógena de testosterona en niveles masculinos, por lo que puede disminuirse la dosis o incluso desmontarse los medicamentos antiandrógenos. En los casos en que las personas no desean realizarse la gonadectomía y en quienes no se han logrado los objetivos terapéuticos con el uso de estrógenos y antiandrógenos, pudiera considerarse el uso de agonistas de GnRH, siendo esta, una opción de segunda línea debido a los altos costos. (5)

Durante el primer año de tratamiento se sugieren visitas trimestrales para evaluar los signos de feminización, la medición de testosterona con un objetivo menor de 50 ng/dL y de estradiol el cual no debe exceder 100-200 pg/mL. Aquellas quienes reciben espironolactona deben tener seguimiento de ionograma especialmente medición de potasio.

Existe preocupación sobre el riesgo de desarrollar adenomas hipofisarios de tipo prolactinoma con el uso de terapia hormonal en esta población; si bien es bajo, se sugiere monitorizar los niveles de prolactina. (5)

Otros tratamientos diferentes a la terapia hormonal

Si bien el uso de hormonas exógenas favorece cambios físicos que generan mayor confort en las personas, pues empiezan a ver su cuerpo en congruencia con su identidad de género; algunos cambios físicos adquiridos durante la pubertad requieren otras medidas diferentes al tratamiento médico para ser modificados; en este sentido, el manejo en conjunto con cirugía plástica, otorrinolaringología y dermatología toma un papel importante. Los procedimientos quirúrgicos, al igual que la terapia hormonal, solo están indicados si hacen parte del deseo de cada individuo pues las expectativas dentro del proceso de transición son ampliamente variables y no hay una indicación médica para ellas, más allá de ofrecer mejoría en el sentir consigo mismo.

Cirugías

Cirugías de feminización

Las cirugías faciales de feminización buscan modificar los rasgos faciales para que sean congruentes con el género adoptado por la paciente, (5) e incluyen desde rinoplastia, perfilamiento de mandíbula y aumento del tamaño de los labios. Es bastante frecuente la solicitud de una condrolaringoplastia, pues la prominencia del cartílago tiroideos puede generar bastante incomodidad, ya que es interpretado como contravía del aspecto femenino. (6)

La mamoplastia de aumento es uno de los procedimientos más realizados, tanto en mujeres cisgénero como transgénero, y técnicamente existen pocas diferencias lo cual pudiera mejorar el acceso para las mujeres trans.

Los procedimientos de reconstrucción genital incluyen la orquiectomía, penectomía y vagino-vulvoplastia, dado el pequeño número de procedimientos que hasta la fecha se realizan en este sentido, es recomendable la remisión a centros seleccionados. Las técnicas de vaginoplastia más comunes incluyen: la inversión de algunos tejidos del pene y el uso de la piel del escroto para crear labios mayores; además, de la modificación del glande y los cuerpos cavernosos y

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



esponjosos para la formación del clítoris. Usualmente la próstata no se remueve, por esto las recomendaciones de tamización descritas previamente. En ocasiones es necesario usar injertos de piel para garantizar la profundidad y amplitud deseada. Es importante enfatizar que en el posoperatorio y a largo plazo es necesaria la dilatación para garantizar el mantenimiento de la neovagina. (6)

Cirugías de masculinización

La reconstrucción del pecho que incluye mastectomía y reconstrucción es la cirugía más solicitada por los hombres transgénero; por otro lado, la histerectomía y ooforectomía son las cirugías más ampliamente disponibles ya que no requieren de entrenamiento específico para su realización. (5)

La metoidoplastia es un procedimiento genital que aprovecha el crecimiento del clítoris dado por el uso de la testosterona con lo que al liberar los ligamentos que rodean el clítoris se crea un pequeño falo; también puede ofrecerse alargamiento y reposición de la uretra lo que permitiría la micción de pie, una conducta masculina. En este procedimiento solo se usan tejidos propios; cuando se propone el uso de injertos de piel o transferencia de tejidos para crear un pene de longitud estándar se denomina faloplastia, y cuando el objetivo es crear el escroto, escrotoplastia la cual puede o no incluir el uso de implantes testiculares. Generalmente se requiere de múltiples tiempos quirúrgicos y un equipo altamente entrenado, (6) puede haber conservación de la sensibilidad cuando se conserva el clítoris, pero no hay función eréctil.

Conclusiones

En los últimos años, se ha vuelto cada vez más frecuente que las personas transgénero busquen ayuda al personal de salud para orientación en sus procesos de transición; la medicina del siglo XXI debe dar respuesta a las necesidades de esta población garantizando una atención humana, empática y de calidad.

Lecturas recomendadas

1. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/ gender-incongruent persons: An endocrine society*clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(11):3869–903.
2. Benjamin H. The transsexual phenomenon. Trans N Y Acad Sci. 1967;29(4):428–30.
3. Hashemi L, Weinreb J, Weimer AK, Weiss RL. Transgender Care in the Primary Care Setting : A Review of Guidelines and Literature. 2018;(July):30–7.
4. Diagn M, Mentales SDET. DSM-5 SUPLEMENTO del MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE TRASTORNOS MENTALES, QUINTA EDICIÓN. 2018; Available from: https://dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/DSM5Update_octubre2018_es.pdf
5. Safer JD, Tangpricha V, Ph D. Care of Transgender Persons. N Engl J Med. 2019;
6. Deutsch MB E. Guidelines for the Primary and Gender-Affirming Care of Transgender and Gender Nonbinary People. UCSF Transgender Care, Dep Fam Community Med Univ Calif San Fr [Internet]. 2016; Available from: <https://transcare.ucsf.edu/sites/transcare.ucsf.edu/files/Transgender-PGACG-6-17-16.pdf>

Capítulo 9

Actualización sobre temas de interés en endometriosis

Martha Carolina Cifuentes Pardo

Ginecología Laparoscópica Universidad CES
Laposcopista de la Unidad Endoscópica ginecológica de
la Clínica del Prado Medellín

¿Qué es la endometriosis?

Se define como la presencia de tejido endometrial (glándulas o estroma) implantado fuera del útero que puede provocar dolor pélvico y/o infertilidad (1). Se considera una enfermedad inflamatoria, crónica, recurrente, dependiente de hormonas y progresiva. Tiene un impacto importante en la calidad de vida y su tratamiento genera altos costos para el sistema de salud y para las pacientes. (2,3)

¿Con qué frecuencia se presenta?

Afecta entre el 10 al 15% de las mujeres en edad reproductiva. La prevalencia de endometriosis en mujeres con dolor pélvico supera el 33%. Puede encontrarse hasta en el 50% de las pacientes con infertilidad. (4,5)

¿En qué formas anatomoclínicas se manifiesta?

Se reconocen tres subtipos que a menudo se asocian entre sí:

La endometriosis superficial (lesiones en la superficie del peritoneo)

Los endometriomas ováricos (quistes típicos de endometriosis ovárica también llamados quistes de chocolate por el color y consistencia de su contenido)

La endometriosis infiltrante profunda EIP (que infiltra más de 5 mm el peritoneo en profundidad). (6)

¿Qué la causa?

La etiología de la endometriosis es aún desconocida y se dice que es multifactorial. Hay varias hipótesis de su generación:

1. La teoría de la menstruación retrógrada, en la cual, a través del reflujo menstrual transtubárico, las células endometriales ingresan a la pelvis y esto resulta en la implantación de tejido endometrial ectópico sobre los diferentes órganos y estructuras.

2. La hipótesis de la metaplasia celómica, en la cual se dice que las lesiones se desarrollan cuando las células mesoteliales que cubren el peritoneo, se someten a metaplasia, y así el tejido peritoneal normal, se transforma en tejido endometrial ectópico.

3. La teoría de la diseminación metastásica de tejido endometrial a través de sistemas linfáticos y / o venosos.

4. La hipótesis de los remanentes mullerianos rectovaginales y de la mullerianosis, que sugiere que durante el desarrollo y formación de los órganos, hay colocación ectópica de tejido endometrial embrionario.

5. La teoría de la actividad inmunitaria alterada, en la cual se dice que el funcionamiento de la inmunidad tanto humoral como celular, se halla alterado en pacientes con endometriosis, trastornando la eliminación del tejido endometrial, y promoviendo un incremento en la adhesión/invasión y la angiogénesis de las células endometriales ectópicas. (7)

¿Cómo se clasifica la enfermedad?

En el consenso de WES sobre la Clasificación de la Endometriosis que se celebró en el XII Congreso Mundial sobre Endometriosis en São Paulo, Brasil del 2014, se sugirió el uso de los siguientes sistemas: la clasificación revisada de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (rASRM), la clasificación de Enzian para endometriosis infiltrativa profunda (EIP) y el índice de fertilidad de endometriosis (EFI). (Ver Figuras 1,2 y 3). (8)

Cómo confirmamos que una paciente tiene endometriosis?

Se debe sospechar el diagnóstico de endometriosis en mujeres con los siguientes signos y síntomas: infertilidad, dolor pélvico severo (dismenorrea, dispareunia o disquecia) que no responde a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sensibilidad pélvica al tacto, y nodularidad a la palpación de ligamentos uterosacros y/o en el tabique rectovaginal. En el caso de EIP las pacientes pueden presentar otras manifestaciones clínicas según la localización de las lesiones como síntomas gastrointestinales cíclicos como constipación, dolor con la deposición, sangrado rectal, disquecia, sub oclusión intestinal, distensión abdominal, y/o síntomas urinarios como disuria, tenesmo y polaquiuria perimenstruales, hematuria catamenial o rectorragia perimenstrual.

La laparoscopia, con toma de biopsias y análisis anatomopatológico, es hoy en día el estándar de oro para el diagnóstico. La ecografía es la prueba de imagen de primera línea para evaluar la sospecha de endometriosis (**Imagen 1**). Sin embargo, ni la ecografía ni la resonancia nuclear magnética pélvica (RNM) son capaces de detectar la endometriosis peritoneal, especialmente si los implantes peritoneales son menores de 5 mm.

La ecografía transvaginal tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico o exclusión de los endometriomas ováricos. Es una herramienta muy precisa en el diagnóstico de la endometriosis infiltrativa profunda (EIP). (**Imagen2**). La sensibilidad y especificidad de la ecografía transvaginal en el diagnóstico de EIP con afectación del rectosigmodos es del 91 y 97% respectivamente.

La RNM una tiene sensibilidad: 94% y especificidad: 77% para el diagnóstico de EIP, y es una prueba de segunda línea cuando la ecografía no es capaz de diagnosticar una endometriosis profunda sospechada clínicamente.

No existe evidencia de suficiente calidad para el uso de biomarcadores séricos o endometriales en la práctica clínica para diagnosticar endometriosis. El marcador tumoral CA 125 tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de endometriosis ovárica, por lo cual no se recomienda su utilización. (9)

A continuación hablaremos de cada una de las formas clínicas en que puede presentarse la endometriosis y los resultados de su tratamiento en cuanto a dolor e infertilidad:

Endometriosis superficial (o peritoneal)

La endometriosis superficial (o peritoneal) es la presencia de implantes endometriales ectópicos ubicados en la superficie del peritoneo. La endometriosis superficial mínima y leve (estadios 1 y 2 de rASRM) puede provocar dolor pélvico crónico e infertilidad, pero también puede existir en pacientes asintomáticas. Las lesiones peritoneales típicas de endometriosis mínima o leve se encuentran en alrededor del 5 al 10% de las mujeres asintomáticas y en más del 50% de las mujeres con dolor y / o infertilidad (10) (**imagen 3**)

El tipo de tratamiento para este tipo de endometriosis dependerá del síntoma predominante y del deseo genésico de la paciente.

¿La paciente que tiene endometriosis superficial se puede tratar con medicamentos?

Los tratamientos médicos, se usan principalmente para tratar el dolor pélvico asociado a la endometriosis (DPAE) y ejercen su efecto solamente mientras son utilizados, una vez que dejan de ser administrados, los síntomas vuelven a aparecer. También se usan para evitar la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía. Existen diferentes alternativas terapéuticas:

1. **Los AINES:** aunque son habitualmente utilizados como tratamiento para el control del DPAE, la evidencia existente sobre su eficacia es de baja calidad.

2. **Los Anticonceptivos orales combinados (ACOS):** Las guías de práctica clínica de las principales sociedades, los recomiendan como primera línea terapéutica en pacientes no intervenidas para tratar el DPAE, o en las ya sometidas a cirugía conservadora con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y de reducir el riesgo de recurrencia. Se prefieren los esquemas de administración de ACOS continuos frente a los cíclicos pues son más efectivos para el control del dolor.

3. **Progestágenos:** también son recomendados por varias sociedades, como de primera línea de tratamiento junto con los ACOS. Se debe considerar el uso de progestágenos como primera línea de tratamiento hormonal cuando el control del ciclo no sea una prioridad, y siempre que existan contraindicaciones para los ACOS. Se debe advertir a las pacientes que las formulaciones de depósito a pesar de su comodidad se asocian a un peor control del ciclo (salvo el DIU de Levonorgestrel). El acetato de medroxiprogesterona (ACMP) ha demostrado su capacidad para eliminar el dolor, pero puede generar sangrado impredecible difícil de manejar y estado anovulatorio extenso. La noretisterona (NETA), en estudios observacionales, mostró ser eficaz en mejorar el dolor, sin embargo puede tener como efecto adverso androgenización. El dienogest también es efectivo para el DPAE. Con respecto al sistema intrauterino liberador

de levonorgestrel (LNG-DIU), hay un metaanálisis que concluyó que es tan efectivo como otras terapias en el control del dolor y en la recurrencia de la dismenorrea. El implante de etonorgestrel, disminuye la dismenorrea, pero se debe advertir a las pacientes que puede generar sangrado menstrual irregular, aumento de peso, sensibilidad en los senos y acné.

4. Los agonistas de la GnRH se deben considerar de tercera línea en el tratamiento de la endometriosis ya que, aunque su efectividad es comparable a la de ACOS y progestágenos, su perfil de seguridad con terapia add-back no se ha comprobado más allá de los 6 meses de tratamiento. Su uso está limitado por el patrón de efectos secundarios climatéricos y el impacto negativo sobre la densidad mineral ósea. Si se usan, debe ser por periodos de tiempo cortos y con terapia sustitutiva adyuvante, preferiblemente.

5. Agentes médicos alternativos: Danazol: su administración vía oral mejora el dolor, sin embargo, los efectos adversos relacionados con el hiperandrogenismo limitan su utilización, por lo cual se están investigando alternativas como el anillo vaginal y el DIU. Los antagonistas de GnRH: no causan el brote inicial de los agonistas y tienen un menor grado de hipoestrogenismo, con una mejoría sintomática equivalente. Los Inhibidores de la aromataasa: conducen a un estado hipoestrogénico que puede ayudar al tratamiento de la endometriosis. Los moduladores selectivos de receptor de progesterona (SPRMs): (mifepristona y el acetato de ulipristal): los estudios en humanos son limitados. En un estudio, Kettel y cols evaluaron a nueve mujeres con endometriosis tratadas con mifepristona por 6 meses y todas las pacientes mejoraron en el dolor pélvico sin hipoestrogenismo.

6. Terapias futuras: Se encuentran en investigación: Factores de antiangiogénesis, Estatinas, bloqueadores TNF- α , Ligando gamma del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- α) y pentoxifilina. (11)

¿En qué pacientes con endometriosis superficial mínima/leve está indicada la cirugía?

En la paciente con dolor sugestivo de endometriosis, en la que el tratamiento médico no fue eficaz, o no fue tolerado o está contraindicado, se puede realizar una laparoscopia. El

tratamiento laparoscópico de las lesiones endometriósicas mínimas y leves está justificado en caso de dolor pélvico porque su destrucción disminuye significativamente la sintomatología. Se prefiere la laparoscopia a la laparotomía pues se asocia con menor dolor postoperatorio, corta estancia hospitalaria y recuperación más rápida. La vía laparoscópica reduce las complicaciones infecciosas así como el riesgo de adherencias. (12)

Se ha demostrado que tanto la escisión como la ablación de los focos de endometriosis peritoneal mejoran los síntomas dolorosos. Los principales estudios iniciales a favor del tratamiento quirúrgico con destrucción o resección de las lesiones de endometriosis son los de Sutton y cols. y Abbott y cols (13,14). En ambos, se observó mejoría significativa del dolor a los 6 meses de la cirugía.

La revisión Cochrane del 2014, encontró que la cirugía laparoscópica de la endometriosis se asoció con una disminución del dolor en comparación con la laparoscopia diagnóstica sola, a los seis meses. (15)

Así que, si se identifican lesiones endometriósicas mínimas durante la laparoscopia en dolor pélvico, se recomienda tratarlas.

Cuál técnica quirúrgica se prefiere para el tratamiento de estas lesiones peritoneales de endometriosis en la paciente con dolor y endometriosis superficial mínima/leve? Escisión o ablación?

La ablación peritoneal y las técnicas de escisión para lesiones de endometriosis peritoneal leve o mínima tienen una eficacia casi idéntica en dolor pélvico. Solo algunos estudios muestran diferencias divergentes en dispareunia. La escisión proporciona como ventaja, la evidencia histopatológica de las lesiones endometriósicas (16-20)

¿La infertilidad asociada a endometriosis superficial se puede mejorar o tratar con medicamentos?

Se ha demostrado que la supresión de la ovulación con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, progestágenos, danazol o ACOS no mejora la fertilidad en mujeres con endometriosis; de hecho, tales tratamientos parecen más bien posponer el embarazo e implicar

efectos secundarios. Para la estimulación del crecimiento y la ovulación del folículo, el citrato de clomifeno se ha formulado con mayor frecuencia, ya sea solo o en combinación con gonadotropinas. Más recientemente, los inhibidores de aromataasa también se han utilizado para la estimulación folicular. Sin embargo, estos estudios probaron combinaciones de varios tratamientos y, por lo tanto, queda por documentar la eficacia de la estimulación ovárica aislada de otros procedimientos en la infertilidad asociada a la endometriosis. (21,22)

¿La cirugía mejora la fertilidad en las pacientes con endometriosis superficial mínima/leve?

Si, Dos metaanálisis publicados en 2014 y Cochrane concluyeron que la destrucción laparoscópica de las lesiones de endometriosis superficial mínima /leve aumenta el índice de nacidos vivos y de embarazos espontáneos, mejorando así la fertilidad. El ensayo más importante de estos metaanálisis fue uno canadiense, en el que la tasa de fecundidad mensual y la probabilidad acumulada de 36 semanas de tener un embarazo aumentaron de 2.4% y 17.7% respectivamente después de una laparoscopia diagnóstica a 4.7 y 30.7% después de la destrucción de las lesiones de endometriosis con cirugía laparoscópica. (15, 23, 24)

No hay casi estudios que comparen las diferentes técnicas quirúrgicas en infertilidad

A pesar del éxito demostrado de la cirugía laparoscópica, algunos autores dicen, que en el manejo de la paciente infértil con endometriosis superficial mínima/leve, se pueden considerar también factores como la edad y los costos, para recomendar en ella otras alternativas al tratamiento quirúrgico como las técnicas de reproducción asistida.

¿Les podemos ofrecer a las pacientes con infertilidad sin dolor y sospecha de endometriosis leve superficial, técnicas de reproducción asistida (TRA) como alternativa a la cirugía?

La Fertilización in vitro (FIV) podría ser una opción de tratamiento exitosa en la paciente con endometriosis superficial mínima a leve, pues sus resultados son comparables a otras causas de infertilidad.

Aunque la inseminación intrauterina (IIU) es un procedimiento relativamente simple, tiene un efecto modesto en estos casos.

Para tomar la decisión de utilizar técnicas de reproducción asistida, también hay que tener en cuenta la edad de la paciente y los costos. (25)

Endometriosis ovárica

El endometrioma es una forma de endometriosis pélvica, que se presenta como un quiste que contiene líquido similar al chocolate, ubicado dentro del ovario. (Imagen 4). Los endometriomas ováricos están presentes en el 17 a 44% de las pacientes con endometriosis, y pueden estar asociados con dolor pélvico e infertilidad.

Existe una clara asociación entre la endometriosis ovárica y la endometriosis infiltrativa profunda, que se ha descrito hasta de un 50% de los casos, y es importante tener esto en cuenta al momento de planear el tratamiento.

Otro concepto muy importante a tener en cuenta en el abordaje de las pacientes con endometriomas es la reserva ovárica. Algunos estudios han demostrado que los endometriomas tienen características celulares y moleculares especiales que dañan el ovario, afectan su reserva y alteran su entorno de manera negativa. Es por ello que se ve justificado el estudio de la reserva ovárica, idealmente a través de la medición de hormona anti-mülleriana (AMH), en pacientes con endometriosis ovárica, especialmente quienes se presentan con endometriomas bilaterales o recurrentes, en mayores de 35 años con deseo de fertilidad, y en las que van a ser intervenidas para valorar

las condiciones pre quirúrgicas. En este grupo de pacientes debe ofrecerse la opción de preservación de ovocitos antes de la intervención considerando el riesgo de falla ovárica asociada a la misma.

Las opciones de manejo de los endometriomas incluyen: manejo expectante, tratamiento médico y / o quirúrgico, y técnicas de reproducción asistida. La elección del tratamiento depende principalmente de los siguientes factores: síntomas asociados (dolor e infertilidad), edad de la paciente, reserva ovárica, deseo de fertilidad, historia de tratamiento, tamaño del endometrioma, bilateralidad, cirugía ovárica previa y sospecha de malignidad. (26)

¿A qué pacientes se les podría ofrecer manejo expectante del endometrioma ovárico?

Este manejo podría darse, después de discutirlo con la paciente, solo si no hay síntomas asociados como dolor o infertilidad y cuando las características ecográficas son tranquilizadoras en términos de la posibilidad de una neoplasia ovárica inesperada. Al elegir el manejo expectante, el seguimiento debe incluir ecografías en serie, preferiblemente de 3 a 6 meses después del diagnóstico inicial del endometrioma, y luego anualmente si no hay un rápido crecimiento o cambio en las características ecográficas a corto plazo.

Actualmente no existe ninguna directriz por parte de las sociedades científicas que indique un umbral de tamaño del quiste por debajo del cual la cirugía pueda ser suspendida de manera segura, en ausencia de síntomas asociados y de características sospechosas en el ultrasonido.

Muzzi y cols. desarrollaron una puntuación multiparamétrica para aclarar la indicación de la cirugía para endometriomas (puntuación MISE) (ver tabla 1), para guiar al médico en la decisión de realizar o abstenerse de la cirugía. Si la puntuación MISE total es 2 o menos, la paciente puede ser seguida de manera segura sin cirugía. Si el puntaje es 3 o más, la cirugía representa el enfoque más seguro. (26)

El límite superior por encima del cual la cirugía debe ser obligatoria, incluso en ausencia de dolor o infertilidad, es 10 cm. Faltan ECA, pero según los estudios disponibles, el

manejo expectante del endometrioma en infertilidad parece injustificado, dada la muy baja tasa de embarazo espontáneo en pacientes con endometriosis avanzada (0 a 25%). Las TRA como FIV, en oposición al manejo expectante o la cirugía, también deben discutirse con la paciente como una opción razonable en ausencia de dolor. (27)

¿Qué opciones médicas o no quirúrgicas podemos ofrecer a las pacientes con endometrioma ovárico y dolor?

En caso de endometrioma asociado con síntomas de dolor, sin deseo cercano de maternidad, se puede indicar la terapia médica en lugar de la cirugía cuando existen características tranquilizadoras del ultrasonido en cuanto a la posibilidad de neoplasia. Los anticonceptivos orales (ACOS) y las progestinas se consideran la opción de primera línea para la terapia médica. La cirugía debe considerarse cuando el tratamiento médico no logra controlar los síntomas del dolor, cuando el quiste experimenta un rápido crecimiento o si las características del ultrasonido se vuelven menos tranquilizadoras. Los quistes de más de 10 cm siempre deben tratarse quirúrgicamente en lugar de médicamente, debido a las mayores posibilidades de encontrar una neoplasia maligna inesperada.

La aspiración del endometrioma guiada por ultrasonido no debe considerarse una opción de tratamiento. (26)

¿Cuándo está indicado el manejo quirúrgico del endometrioma y cual es la técnica quirúrgica de elección?

La cirugía está indicada cuando el dolor persiste a pesar del tratamiento médico, o en caso de quistes endometrióticos agrandados o sospechosos de malignidad.

La cirugía de endometrioma mejora de forma significativa la recurrencia del dolor y la tasa de embarazo espontáneo hasta en un 50 %.

Las 2 técnicas principales de abordaje quirúrgico de un endometrioma ovárico son: la técnica escisional de cistectomía (extirpación completa de la pared del quiste), y

la apertura y posterior ablación o coagulación de la pared del quiste. Tres ECA y un metaanálisis Cochrane (28, 29) demostraron que la escisión laparoscópica del endometrioma ovárico produce mejores resultados en términos de tasas de embarazo espontáneo, tasas de control del dolor y tasas de recurrencia, en comparación con la apertura y coagulación / ablación de la pared del quiste.

Debido a las preocupaciones recientes sobre la posibilidad de que la escisión quirúrgica pudiese dañar la reserva ovárica, se han propuesto procedimientos quirúrgicos alternativos, como la técnica de "tres etapas" (primera etapa, drenaje del endometrioma por laparoscopia, segunda etapa, análogo de la GnRH por 3 meses, y tercera etapa una segunda laparoscopia para ablación con láser de CO₂ de la pared del quiste), y la de "combinación" (resección parcial de la cápsula, dejando una parte de la misma adherida al ovario en la zona del hilio, para posteriormente coagularla). Sin embargo, a pesar de las publicaciones disponibles, aún no hay pruebas suficientes para recomendar una técnica alternativa en lugar de la técnica escisional de cistectomía que es la de elección.

La cirugía debe ser realizada por operadores expertos, ya que se ha demostrado que el daño al ovario está inversamente relacionado con la experiencia del cirujano.

Para la hemostasia durante la cirugía se recomienda que la utilización de energía bipolar sea mínima y su uso sea restringido a aquellos casos en los cuales hayan fallado otras alternativas hemostáticas como sutura o matriz hemostática.

Es muy importante recordar que en pacientes que no buscan el embarazo en el momento de la cirugía, se debe administrar tratamiento médico hormonal después de la escisión quirúrgica del endometrioma, para reducir la recurrencia del quiste postoperatorio y las tasas de recurrencia del dolor. Se prefieren esquemas continuos de ACOS o progestinas. (30)

¿Qué opciones de tratamiento no quirúrgicas pueden ofrecerse a las mujeres con infertilidad y endometrioma ovárico que están asintomáticas para dolor?

A las pacientes infértiles con endometrioma que no cursen con dolor importante asociado, ni con sospecha de neoplasia, se les podrían ofrecer TRA como fertilización in vitro (FIV).

Según la evidencia disponible no es necesario realizar cistectomía o escisión quirúrgica del endometrioma asintomático antes de que la paciente sea llevada a FIV, pues además de no mejorar los resultados en fertilidad, existe riesgo de recidivas y de pérdida de la reserva ovárica. Se podría plantear la cirugía sólo en circunstancias excepcionales como: crecimiento rápido del endometrioma, hallazgos sospechosos de malignidad a la ecografía, síntomas dolorosos importantes o incapacidad para acceder durante los procesos de captación a los folículos en el tejido ovárico. (31, 32)

Endometriosis infiltrativa profunda (eip)

Es la presentación más severa de la endometriosis. Se define como la presencia de lesiones que infiltran más de 5 mm por debajo del peritoneo pélvico, o en el caso de los órganos cuando estas comprometen su capa muscular. La EIP puede afectar órganos o estructuras subyacentes como: ligamentos uterosacros (52,7%), intestino (22,7%), vagina (16,2%), vejiga (6,3%) y uréter (2,1%). También puede infiltrar los nervios y los músculos del piso pélvico. La prevalencia es difícil de calcular, pero se ha reportado entre 1-7%, en mujeres asintomáticas sometidas a cirugías y se estima que afecta al 20% de las pacientes que padecen de endometriosis. El 95% de las pacientes con EIP presentan síntomas, sin embargo, algunas mujeres pueden ser asintomáticas. (ver imagen 5).

Las molestias principales de las pacientes con EIP son el dolor pélvico crónico, la infertilidad, la infiltración y estenosis de órganos y la recurrencia. El tratamiento va a depender del síntoma predominante, del deseo de fertilidad, del antecedente de cirugías previas o tratamientos médicos anteriores. Las principales opciones de tratamiento son el tratamiento médico, el quirúrgico y las TRA. (33)

¿Cuál es el tratamiento médico de elección para el control de los síntomas y evitar la progresión en EIP en pacientes que no buscan concepción?

El manejo médico farmacológico es útil para el control del dolor, para disminuir o evitar la progresión de la enfermedad y para prevenir la recurrencia después de la cirugía. Se debe informar a la paciente que este manejo no es curativo y que funciona para controlar los síntomas durante el tiempo que se administra, pero que si se suspende, las molestias regresan.

Los AINES se formulan ampliamente para tratar el DPAAE; sin embargo, hay una falta total de estudios diseñados específicamente para evaluar el uso de estos medicamentos para controlar el dolor en EIP.

Una revisión de la literatura realizada por Vercellini P y cols para evaluar el efecto de varias terapias hormonales, informó los resultados del tratamiento médico en mujeres con endometriosis sintomática, suboclusiva con infiltración del recto proximal y el colon sigmoide. Se analizaron datos de mujeres con endometriosis colorrectal tratadas con ACOS, progestinas, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) e inhibidores de la aromatasa. Los datos publicados sugieren que los diferentes medicamentos hormonales pueden controlar la mayoría de los síntomas asociados con la endometriosis intestinal, siempre que la estenosis relativa de la luz intestinal sea inferior al 60%. En general, aproximadamente dos tercios de las mujeres estaban satisfechas con el tratamiento recibido, independientemente del medicamento utilizado. Las progestinas fueron el compuesto respaldado por el mayor número de estudios de la revisión de la evidencia. La adición de inhibidores de aromatasa o, alternativamente, el uso de agonistas de GnRH no parece estar asociado con mejores resultados. Los datos sugieren que el tratamiento a largo plazo con un progestágeno debe proponerse como una alternativa a la cirugía para pacientes con endometriosis suboclusiva con infiltración no severa en el recto proximal y el colon sigmoide que no buscan la concepción. La decisión final debe discutirse con la paciente, respetando sus preferencias y prioridades.

La mayor evidencia sobre el efecto de las progestinas para la endometriosis intestinal se deriva de estudios sobre el uso de acetato de noretisterona (NETA) y dienogest. Aunque varios ensayos mostraron la eficacia y seguridad del acetato de medroxiprogesterona (MPA) y el acetato de ciproterona en el tratamiento del DPAAE, ningún estudio ha investigado su uso en pacientes con EIP. Hay varios estudios retrospectivos que respaldan el uso de desogestrel y del DIU de levonorgestrel mostrando mejoría del dolor y ausencia de crecimiento de los nódulos de EIP. Así que, sobre la base de la evidencia disponible, se recomienda el uso de progestágenos como tratamiento de primera línea del dolor asociado con la EIP.

Varias presentaciones de anticonceptivos combinados AC han sido evaluadas en estudios observacionales retrospectivos para el tratamiento de EIP, los resultados evidencian mejoría significativa de los síntomas de dolor y estabilización del tamaño de los nódulos de EIP. En general los AC pueden recomendarse como tratamiento alternativo a los progestágenos de primera línea para tratar dolor asociado a EIP. Hace falta más evidencia de mejor calidad.

Con respecto al danazol via vaginal un estudio mostró que los síntomas del dolor mejoraron en 3 meses y desaparecieron después de 6 meses de tratamiento. Hay poca evidencia disponible.

Hay poca evidencia disponible sobre el uso de agonista de GnRH en pacientes con EIP. El uso a largo plazo de los agonistas de GnRH está limitado por la incidencia de eventos adversos relacionados con el hipoestrogenismo y la pérdida de la densidad mineral ósea. Por lo tanto, un tratamiento de más de 6 meses con agonistas de GnRH debe combinarse con una terapia add-back. Los estudios prospectivos disponibles y un ECA muestran reducción de los síntomas intestinales y algunos evidencian disminución del tamaño de los nódulos durante el tiempo de administración.

Hay pocas pruebas sobre el uso de inhibidores de la aromatasa para el tratamiento EIP. Su uso debe ser considerado como experimental y deben ser considerados cuando las pacientes son refractarias a las terapias hormonales comunes o al tratamiento quirúrgico. Un estudio piloto no aleatorizado que investigó el papel de anastrozol vaginal por 6 meses en el tratamiento de 10 mujeres con EIP rectovaginal, mostró mejoría de la dismenorrea, pero no

de la dispareunia. Diferentes estudios han demostrado la eficacia de letrozol para el tratamiento del dolor asociado a la EIP. (34, 35)

¿En qué pacientes con EIP está indicada la cirugía y qué técnicas se utilizan en cada caso?

La remoción quirúrgica de las lesiones de EIP es necesaria cuando:

1. La paciente esta sintomática (Escala visual análoga EVA de dolor >7/10) a pesar de manejo médico.
2. Hay infertilidad sin respuesta a los ciclos de fertilización in vitro FIV.
3. Hay obstrucción del tracto digestivo o del tracto urinario.
4. Existe contraindicación para el manejo hormonal en pacientes sintomáticas. No está indicada la cirugía en pacientes sin síntomas, excepto cuando hay obstrucción silenciosa del tracto urinario. (36)

Es importante resaltar que el manejo de la EIP debe realizarse en un centro de referencia y con un equipo multidisciplinario.

La cirugía de la EIP mejora el dolor y la calidad de vida, sin embargo, está asociada a complicaciones mayores de aproximadamente el 6.3% . Pueden presentarse: fístulas, hemorragias, infecciones, laparoconversión, disfunción vesical e intestinal, lesión ureteral, filtración de la anastomosis, absceso pélvico, etc . El tratamiento quirúrgico puede ser definitivo o conservador. El tratamiento definitivo del dolor asociado con la EIP es la histerectomía con la resección de todas las lesiones de endometriosis con o sin salpingooforectomía bilateral. Puede ser ofrecida a mujeres sin deseo de fertilidad, con dolor pélvico intratable o tras múltiples tratamientos quirúrgicos conservadores previos. Debe explicarse muy bien a la paciente que dejar los ovarios puede perpetuar el dolor, pero retirarlos traerá como consecuencia una menopausia con todas sus consecuencias. El tratamiento conservador consiste en remover las lesiones, sin extirpar el útero ni los ovarios, para preservar la fertilidad en mujeres que lo deseen.

El sitio más frecuente del compromiso por EIP son los ligamentos uterosacros. A este nivel debe tenerse cuidado, especialmente cuando hay lesiones mayores de 3 cms o bilaterales, pues hay riesgo de compromiso ureteral y la resección, puede dejar como resultado una denervación importante, con compromiso posterior de las funciones urinaria y/o defecatoria.

El segundo sitio de compromiso es el intestino grueso. Para la resección de las lesiones a este nivel se utilizan 3 técnicas quirúrgicas según el tamaño de la lesión:

1. Shaving o afeitado, nodulectomía: Es la resección de nódulos intestinales menores de 2cms, o de lesiones superficiales en la serosa, que sólo comprometen hasta la capa muscular externa del intestino.
2. Resección discoide. Es la resección de la porción de la pared anterior del recto que está afectada por nódulos que infiltran la capa muscular interna o el complejo mucosa-submucosa. Inicialmente fue descrita para reseccionar nódulos con diámetros no mayores a 3 cms, aunque ya hay en la literatura reportes en los que se hace una doble resección discoide para nódulos de hasta 5 cms .
3. Resección segmentaria y anastomosis termino-terminal. Se usa en lesiones mayores de 3cms o cuando hay lesiones múltiples en el recto, cuando el nódulo compromete más del 40%-50% de la circunferencia intestinal, cuando penetra hasta la submucosa o la mucosa o cuando hay síntomas intestinales obstructivos.

La ileostomía de protección para disminuir el riesgo de filtración de la anastomosis es necesaria cuando se resecan lesiones intestinales a menos de 5 cm del margen anal y cuando se hace sutura vaginal concomitante (resección del fórnix vaginal posterior o colpotomía para histerectomía). El protocolo propuesto por el grupo de Abrao para el manejo de lesiones intestinales es de gran utilidad para definir el plan quirúrgico (figura 4).

Para el manejo de la endometriosis ureteral, pueden realizarse dos tipos de intervención, la ureterolisis, indicada en casos de endometriosis ureteral extrínseca, que son el 70% o un reimplante ureteral cuando la endometriosis es intrínseca (con compromiso de la muscular del uréter) 30% de los casos.

En los casos de EIP de la vejiga, la cistectomía vesical por laparoscopia es el tratamiento de elección (ver imagen 6). La resección transuretral de las lesiones no está recomendada dado que las lesiones de EIP en la vejiga invaden desde la serosa hacia la mucosa, y daría como resultado un manejo incompleto con gran posibilidad de persistencia de la enfermedad. (37-42)

¿La cirugía de EIP mejora el dolor?

Si. Basados en la evidencia consistente de estudios retrospectivos se ha demostrado una mejoría del dolor luego de manejo quirúrgico en alrededor del 70%-90% de las pacientes. (37, 43). Luego de tratamiento quirúrgico se recomienda el uso de DIU con levonorgestrel, Dienogest o anticonceptivos hormonales, como una de las opciones para la prevención secundaria de síntomas y lesiones asociadas a la endometriosis. (44)

¿La cirugía de EIP mejora la fertilidad?

Si. El tratamiento de endometriosis profunda con o sin cirugía intestinal mejora las tasas de embarazo tanto espontáneo como con TRA, sin embargo, la evidencia es pobre al respecto, los estudios son observacionales. Se debe realizar un balance riesgo beneficio pues las complicaciones de la cirugía, principalmente las intestinales, además de ser severas, pueden por si solas reducir la probabilidad de concepción. Aunque las TRA son una opción de primera línea en algunos protocolos para tratamiento de la infertilidad en pacientes con endometriosis intestinal, otros estudios sugieren que primero se debe considerar la cirugía de forma sistemática. Después de la resección de la endometriosis colorrectal, las tasas de embarazo varían del 47 al 59%. La ESHRE al respecto refiere que no hay evidencia contundente para recomendar cirugía colorrectal antes de TRA para mejorar los resultados de fertilidad, pero si la paciente está sintomática con dolor es susceptible de manejo quirúrgico inicial o en caso de falla repetida de TRA con fertilización in vitro (FIV). El estudio ENDOFERT, que compara pacientes con EIP intestinal e infertilidad que van a FIV sin y tras cirugía, culminará en 2020 y esperamos que nos de más luces a este respecto.

El manejo quirúrgico del la EIP del compartimento anterior restaura la fertilidad en aproximadamente la mitad de las pacientes con tasas de embarazo de 47.2% y nacido vivos de 80.7% a 2 años de seguimiento. (45).

Lecturas recomendadas

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(5):261–75.
2. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;27(5):1292–9.
3. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;31(4):712–22.
4. Guo S-W, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62(3):121–30.
5. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010;172(3):237–43.
6. Borghese P, Santulli L, Marcellin C, Chapron. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.017>
7. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50–60. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006
8. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al.: World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017; 32(2):315–24.
9. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666–682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z
10. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(7):265–274. doi:10.1016/j.jogoh.2018.06.003
11. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):557–571. doi:10.1097/AOG.0000000000002469
12. Ploteau S, Merlot B, Roman H, Canis M, Collinet P, Fritel X. Endométriose minime à légère : résultats du traitement chirurgical sur la douleur et l'infertilité et modalités techniques. Quelles stratégies thérapeutiques ? RPC Endométriose CNGOF-HAS [Minimal and mild endometriosis: Impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):273–277. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.004
13. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82(4):87884
14. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, doubleblind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62(4):696–700.
15. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD011031
16. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94(7):2536–40.

17. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83(6):1830–6.
18. Healey M, Cheng C, Kaur H. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(6):999–1004.
19. Riley KA, Benton AS, Deimling TA, Kunselman AR, Harkins GJ. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Jan;26(1):71-77. doi:10.1016/j.jmig.2018.03.023. Epub 2018 Mar 30. PubMed PMID: 29609032
20. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia 2018. Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, Puente JM, Segura C, Ricciarelli E, Iniesta S, Muñoz T, García-Velasco
21. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 10;3:CD009590.
22. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayo ğlu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril*. 2006;85:1045-8.
23. Jin X, Ruiz Beguerie J. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a metaanalysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53:303-8.
24. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De BieB, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400–12.
25. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659–667. doi:10.1111/aogs.13082
26. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, et al. Management of Endometriomas [published correction appears in *Semin Reprod Med*. 2017 Jul;35(4):390-392]. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):25–30. doi:10.1055/s-0036-1597126
27. Muzii L, Di Tucci C, Di Mascio D, et al. Current management of ovarian endometriomas. *Minerva Ginecol*. 2018;70(3):286–294. doi:10.23736/S0026-4784.17.04180-6
28. Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril* 2011;96(1):251–254
29. Hart RJ, HickeyM, Maouris P, BuckettW. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD004992
30. Rubod C, Jean Dit Gautier E, Yazbeck C. Traitement chirurgical des endométriomes. Modalités et résultats en termes de douleur, fertilité et récidence des techniques chirurgicales et de ses alternatives. *RPC Endométriome CNGOF-HAS [Surgical management of endometrioma: Different alternatives in term of pain, fertility and recurrence. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]*. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):278–289. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.013
31. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):1043–1057. doi:10.1007/s00404-017-4640-1
32. Wu CQ, Albert A, Alfaraj S, et al. Live Birth Rate after Surgical and Expectant Management of Endometriomas after In Vitro Fertilization: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Critical Appraisal of Current Guidelines and Previous Meta-Analyses. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(2):299–311.e3. doi:10.1016/j.jmig.2018.08.029

33. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, et al. Endométriose profonde et infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS [Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):357–367. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.006
34. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril*. 2015;104(4):771–792. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.08.031
35. Vercellini P, Buggio L, Borghi A, Monti E, Gattei U, Frattaruolo MP. Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review [published online ahead of print, 2018 Feb 12]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;10.1111/aogs.13328. doi:10.1111/aogs.13328
36. Kho RM, et al. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms, *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2018).
37. Ballester M, Roman H. Prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde avec atteinte digestive, RPC Endométriose CNGOF-HAS [Surgical management of deep endometriosis with colorectal involvement: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):290–295. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.003
38. Niro J, Panel P. Intérêt de l'hystérectomie avec ou sans annexectomie bilatérale dans le traitement chirurgical de l'endométriose. RPC endométriose CNGOFHAS Interest of hysterectomy with or without bilateral oophorectomy in the surgical treatment of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.019>.
39. Olivier Donnez and Horace Roman. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection?. *Fertility and Sterility®* Vol. 108, No. 6, December 2017.
40. Kondo W, Ribeiro R, Zomer MT, Hayashi R. Laparoscopic double discoid resection with a circular stapler for bowel endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:929–931.
41. Bolze PA, Paparel P, Golfier F. Localisations urinaires de l'endométriose. Resultats et modalités techniques de la prise en charge chirurgicale. RPC endométriose CNGOF-HAS Urinary tract involvement by endometriosis. Techniques and outcomes of surgical management: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2018.02.016>
42. Mauricio Abrao, Felice Petraglia, Tommaso Falcone, Joerg Keckstein, Yutaka Osuga, and Charles Chapron. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Human Reproduction Update*, 2015, Vol.0, No.0 pp. 1–11.
43. Arcoverde FVL, Andres MP, Borrelli GM, Barbosa PA, Abrão MS, Kho RM. Surgery for Endometriosis Improves Major Domains of Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(2):266–278. doi:10.1016/j.jmig.2018.09.774
44. Kaori Koga, Masashi Takamura, Tomoyuki Fujii and Yutaka Osuga. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertility and Sterility* 2015.
45. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, et al. Endométriose profonde et infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS [Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):357–367. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.006

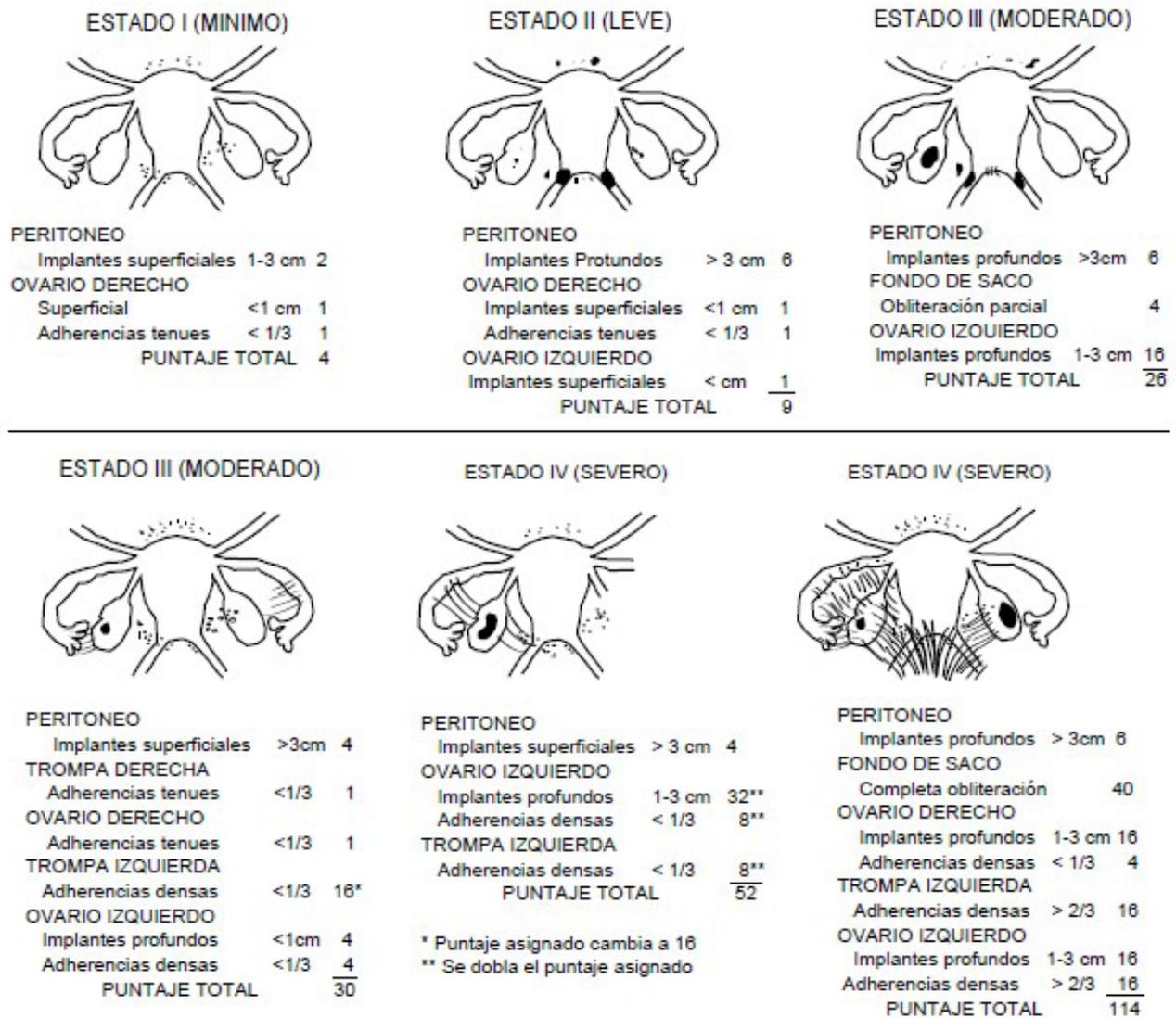


Figura 1. Clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad (ASRM), revisada en 1997 (American Society for Reproductive Medicine, 1997) Sistema revisado de puntuación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva para todas las mujeres con endometriosis. Fertil Steril 1997; 67: 817-821.

ENZIAN 2012

Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)

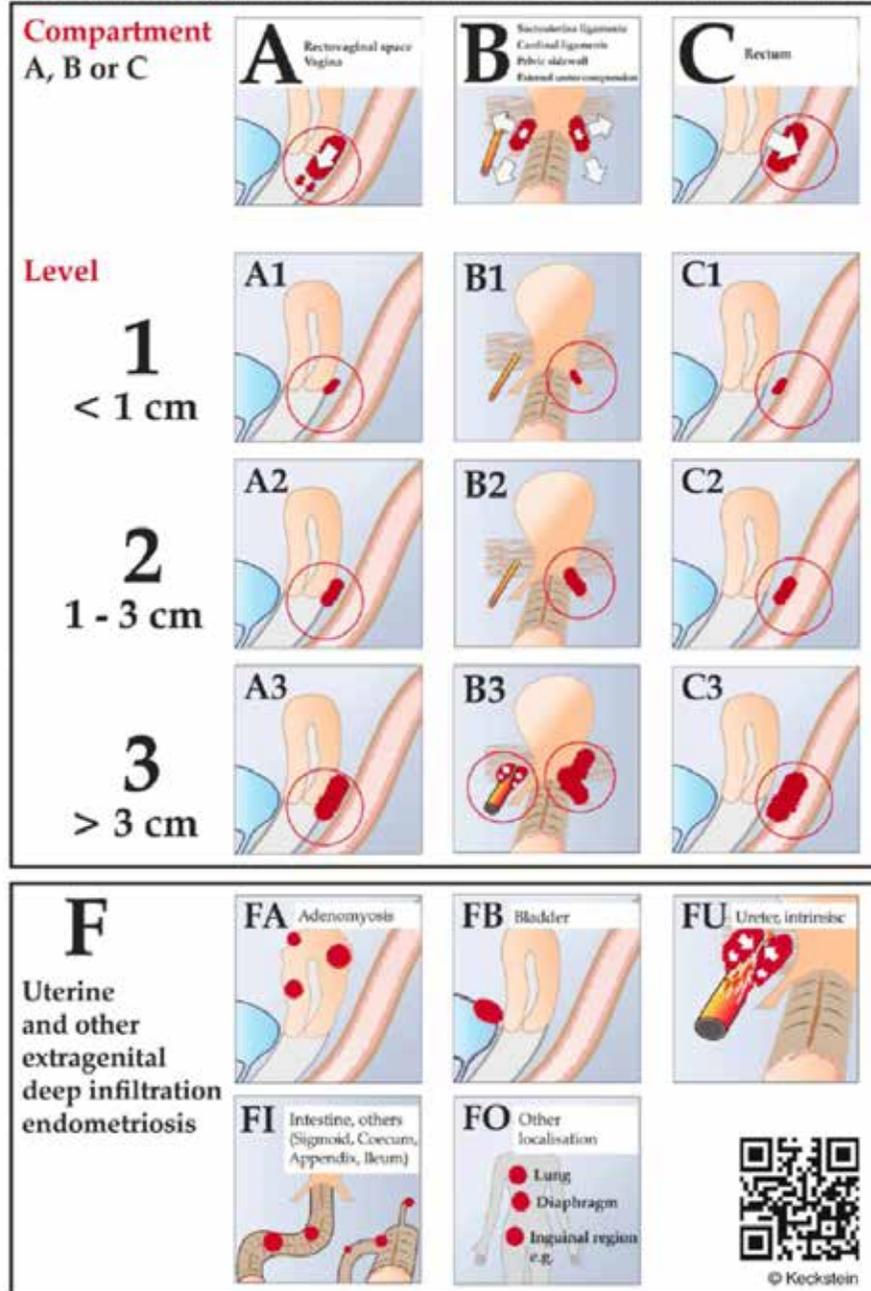


Figura 2. Sistema de puntuación Enzian para mujeres con endometriosis profunda. profesor Jörg Keckstein.
 Referencia: www.endometriose-sef.de/dateien/ENZIAN_2013_web.pdf

(c) **ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM**

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= Mild Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= Moderate Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= Severe Dysfunction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	= Absent or Nonfunctional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	<input type="checkbox"/>	+	<input type="checkbox"/>	=	<input type="text"/>
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is < 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS: Historical + Surgical = EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

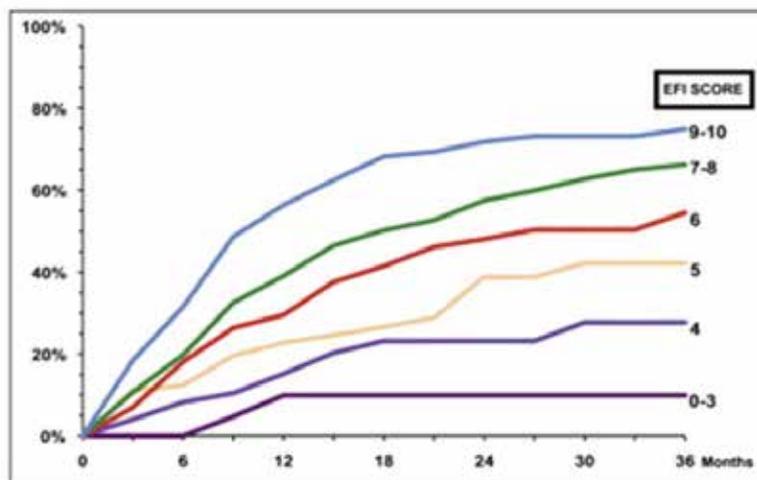


Figura 3. Índice de fertilidad de la endometriosis para mujeres con endometriosis para quienes la fertilidad futura es una consideración. Referencia: Adamson GD, Pasta DJ. Índice de fertilidad de la endometriosis: el nuevo sistema de estadificación de endometriosis validado. Fertil Steril 2010; 94: 1609-1615.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

Imagen 1. Endometrioma típico. Lesión uniloculada con ecogenicidad en vidrio esmerilado. Flujo vascular escaso periférico. Cortesía Dr. Carlos Andrés Contreras Gutiérrez De Piñeres. Médico – Ginecobstetra/ Ecografista

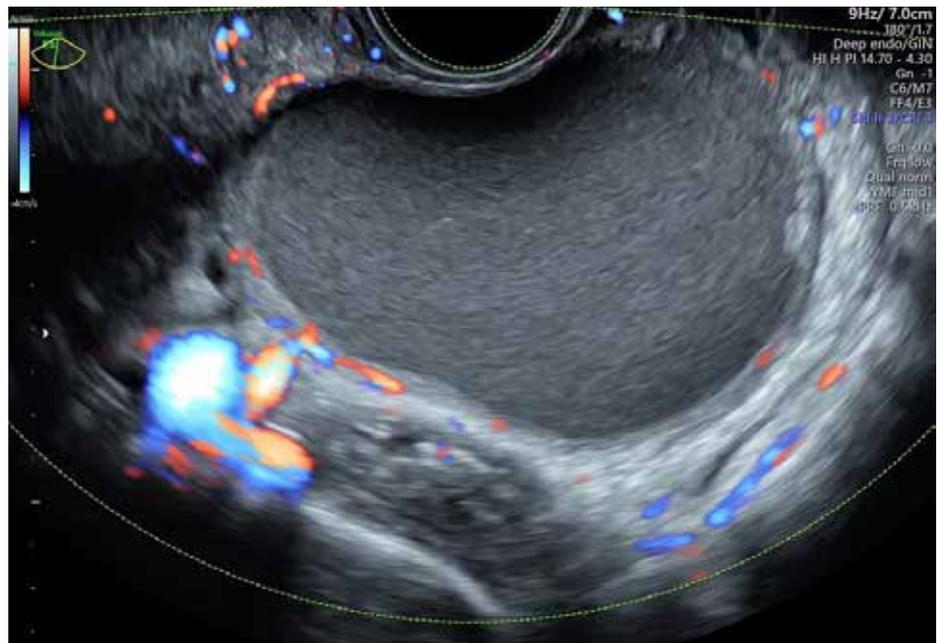


Imagen 2. Nodulo de endometriosis profunda del recto con infiltración del complejo submucosa-mucosa. Cortesía Dr. Carlos Andrés Contreras Gutiérrez De Piñeres. Médico – Ginecobstetra/Ecografista





Imagen 3. Visión laparoscópica endometriosis peritoneal. Cortesía Dr José Fernando De los Ríos. Laparoscopista Unidad Endoscópica Ginecológica Clínica del Prado Medellín.



Imagen 4. Visión laparoscópica de endometrioma derecho. Cortesía Dr José Fernando De los Ríos. Laparoscopista Unidad Endoscópica Ginecológica Clínica del Prado Medellín

Puntaje	0	1	2
Diámetro (cm)	<3	3-5	>5 (si > 10, el puntaje es 3)
Tasa de crecimiento	<1.0 cm /6meses	>1.0 cm /6meses	/
Dolor	Ausente/leve	/	Moderado/severo a
Infertilidad c	Ausente	/	Presente b
Hallazgos en el ultrasonido	Imagen típica	/	Atípica (si hay flujo de sangre, el puntaje es 3)
Historia positiva de de cáncer d	Ausente	Familiar	Personal
Endometrioma recurrente	No	Si	/
Edad	<40	>40	/

Tabla 1: Puntuación multiparamétrica para la indicación de cirugía en caso de endometrioma (puntuación MISE)

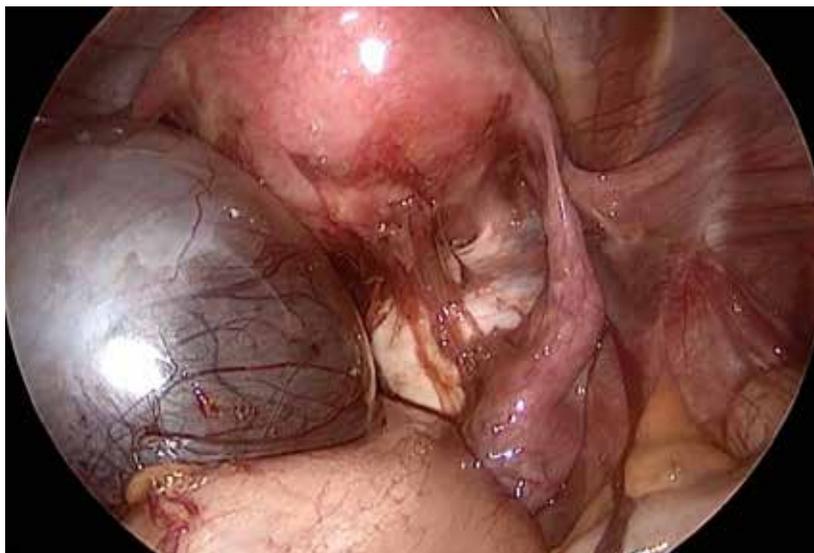
Notas: Seguimiento si la puntuación es 2. Cirugía si puntaje es 3.

Si se obtiene una puntuación de 3 con 2a o 2b más un 1 cualquiera adicional, intente primero con tratamiento médico o FIV, respectivamente.

C Los parámetros adicionales, como la edad de la paciente, la duración de la infertilidad, los factores de subfertilidad adicionales, la reserva ovárica, se pueden utilizar para el tratamiento personalizado de la infertilidad asociada al endometrioma.
d Historia positiva de cáncer de ovario o de mama; Se recomienda consulta genética.

Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Verrelli L, Donato VD, Marchetti C, Panici PB. Management of Endometriomas. Semin Reprod Med. 2017 Jan;35(1):25-30. doi: 10.1055/s-0036-1597126. Epub 2016 Dec 7. Review. Erratum in: Semin Reprod Med. 2017 Jul;35(4):390-392. PubMed PMID: 27926971.

Imagen 5. Visión laparoscópica de endometriosis infiltrativa profunda con oclusión del fondo de saco de Douglas por adherencias. Cortesía Dr José Fernando De los Ríos. Laparoscopista Unidad Endoscópica Ginecológica Clínica del Prado Medellín



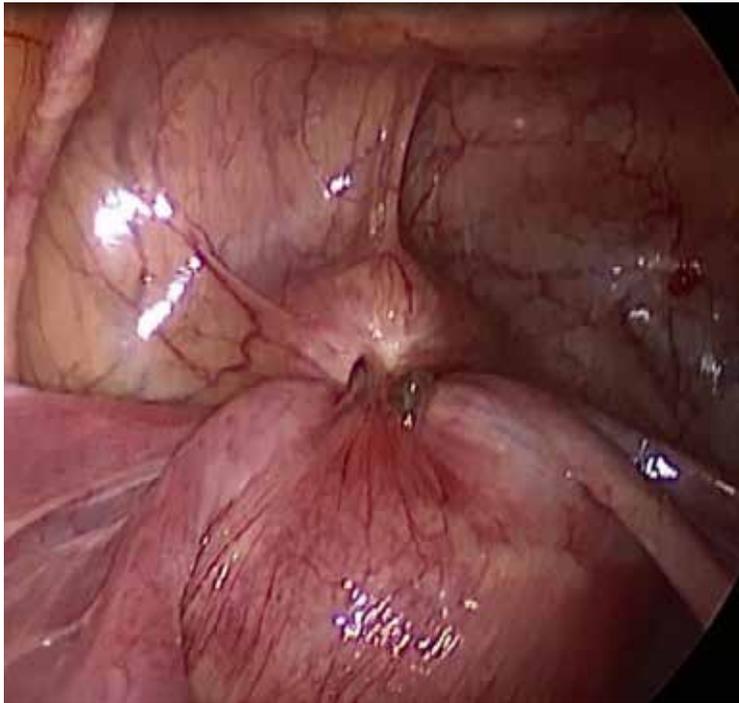


Imagen 6. Visión laparoscópica de un nódulo de endometriosis infiltrativa profunda vesical con retracción de los ligamentos redondos hacia la línea media. Cortesía Dr José Fernando De los Ríos. Laparoscopista Unidad Endoscópica Ginecológica Clínica del Prado Medellín

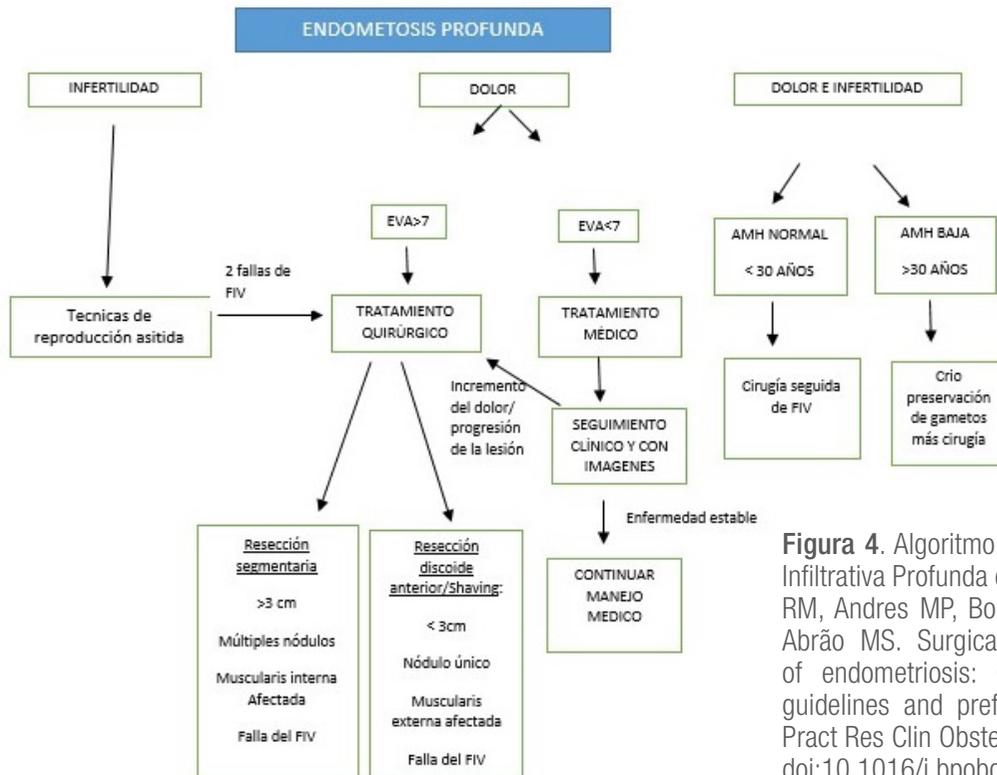


Figura 4. Algoritmo para manejo de Endometriosis Infiltrativa Profunda con compromiso intestinal. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:102–110. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020

Capítulo 10

Anticoncepción en la perimenopausia

John Jairo Zuleta Tobón
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Magister en Epidemiología
Docente del Departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Antioquia

Introducción

“No existe una sola opción anticonceptiva contraindicada basada únicamente en la edad, ya que no existen pruebas que sugieran que la edad en sí misma sea un factor de riesgo para las complicaciones relacionadas con los anticonceptivos”

(U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65: 1-103).

Partiendo de esta realidad, las decisiones con respecto al método anticonceptivo en la mujer perimenopáusica pasan a depender de las preferencias que ella tenga con respecto a la vía de suministro o al esquema terapéutico, de cómo valore los diferentes efectos secundarios y los potenciales efectos benéficos adicionales de los métodos, y de las circunstancias y entorno en las cuales viva. Con esto lo que se quiere es reafirmar que la edad no es un criterio clínico por sí solo para preferir uno u otro método anticonceptivo.

A pesar de que a partir de los 40 años disminuye la fertilidad, durante la perimenopausia persiste una probabilidad importante de tener embarazos. Una alta proporción de los embarazos en esta edad son no planeados y, lo más grave, se asocian a un aumento en la frecuencia de desenlaces obstétricos desfavorables, como son los abortos, los partos prematuros, los productos con anomalías congénitas, las complicaciones médicas del embarazo y los recién nacidos con mayor probabilidad de muerte. Estos hechos invitan a que la asesoraría en anticoncepción de una mujer en la perimenopausia se asuma con la mayor responsabilidad posible.

Los mitos, las malas interpretaciones, las precauciones innecesarias, los raciocinios fisiológicos sin verdaderas repercusiones clínicas, han llevado a que muchos proveedores de salud limiten el adecuado uso de la anticoncepción en las mujeres al final de su vida reproductiva. La real importancia de la edad radica en que en la medida en que ella aumenta, aumenta la probabilidad de que la mujer tenga otras condiciones médicas asociadas, como la obesidad, la hipertensión, la diabetes, el cáncer o alguna otra enfermedad, que son las que pasan a tener relevancia al momento de definir el método anticonceptivo. Por otro lado, la tasa basal de complicaciones cardiovasculares aumenta con la edad, independiente de la presencia de esos otros factores de riesgo. Esto lleva a que se deba considerar la edad de la mujer cuando se evalúa la

seguridad de los métodos anticonceptivos hormonales, especialmente los combinados, en mujeres con factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

Igualmente, en esta época las mujeres presentan otra serie de cambios fisiológicos que son importantes para tener en cuenta cuando se va a tomar una decisión en anticoncepción. Los cambios incluyen las irregularidades menstruales, los sangrados menstruales abundantes, la aparición de los síntomas por la privación hormonal, la disminución de la densidad mineral ósea, algunos cambios mentales y algunas disfunciones sexuales.

Dado este contexto, la anticoncepción en la perimenopausia debe abordar varios retos: proteger efectivamente contra los embarazos no planeados; valorar adecuadamente los riesgos incrementados para la salud inducidos por los cambios metabólicos, cardiovasculares y el incremento en la frecuencia de cáncer; maximizar los potenciales beneficios adicionales de algunos métodos anticonceptivos en este periodo, y, considerar aspectos de calidad de vida que pudieran igualmente ser afectados, positiva o negativamente, por los métodos anticonceptivos.

Métodos anticonceptivos

A continuación, se presentan las consideraciones específicas más importantes para las mujeres perimenopáusicas de cada método, sin olvidar que para ellas aplican todos los conceptos generales de uso, efectividad y efectos secundarios suficientemente repetidos en la literatura.

Anticoncepción quirúrgica

A mayor edad de la mujer al momento de realizarle una tubectomía, menor probabilidad de fallas, lo cual es una ventaja de realizarles el procedimiento. Como beneficio no anticonceptivo, ofrece la disminución del 13 % al 41% del riesgo de desarrollar cáncer de ovario, especialmente si se realiza salpingectomía bilateral, con la cual la reducción es del 42 % al 78 %. Es un procedimiento que a esta edad es más permisible, dada la mínima posibilidad de arrepentimiento.

Es importante conocer que, aunque la salpingectomía bilateral incrementa el tiempo quirúrgico, la información disponible no la asocia a incremento en los riesgos ni en afectación de la reserva ovárica.

Dispositivo intrauterino T de cobre

Los efectos sobre el sangrado menstrual y la posible dismenorrea no son ni más frecuentes ni más intensos en las mujeres perimenopáucias, sin embargo, se debe considerar si dentro de los cambios propios de la etapa la mujer ya los presenta, en cuyo caso se prefiere otro método. Aunque en esta edad es frecuente la presencia de miomas, los que contraindican el uso tanto de la T de cobre como del endoceptivo, son los que alteran de manera importante la cavidad endometrial. Si se inserta en mujeres de 40 o más años, se puede dejar hasta la menopausia, aunque se superara el tiempo de vida útil tradicionalmente aceptado de 10-12 años. Como beneficio no anticonceptivo del método se debe considerar la disminución del riesgo de cáncer de endometrio.

Endoceptivo

Los principales beneficios no anticonceptivos de los endoceptivos de solo progestágeno en este periodo, son la disminución del sangrado menstrual, especialmente cuando este es anormalmente abundante, y su efecto sobre los sangrados uterinos irregulares, debido a la amenorrea que inducen, en 45% de las mujeres a los 6 meses y aproximadamente 50% al año. Si se inserta en mujeres de 45 o más años, se puede dejar hasta 7 años en aquellas que siguen sangrando y hasta la menopausia si son amenorreicas.

El Mirena® tiene licencia para el tratamiento de las menorragias idiopáticas y se ha demostrado que con su uso se disminuye el número de histerectomías por sangrado irregular. Por su efecto sobre el endometrio, se asocia a disminución del riesgo de cáncer de endometrio.

Implantes subdérmicos

Los estudios reportan bajas proporciones de uso de este método en mujeres mayores de 40 años, y la literatura específica del tema en la perimenopausia es escasa. No existe ninguna contraindicación para su uso y en cambio sí, igual que cualquier otro progestágeno por otra vía, evita los riesgos inherentes de la anticoncepción hormonal combinada. Se esperarían los mismos efectos benéficos encontrados en mujeres más jóvenes, como la disminución del riesgo de cáncer de endometrio y de ovario.

Algunos autores consideran que puede tener menos aceptación debido al patrón irregular del sangrado, pero ante todo es impredecible, que se puede asociar con su uso, aún a pesar de que se sabe que a la larga disminuye la cantidad total de sangrado y que puede inducir amenorrea hasta en un 20 % de las mujeres. Incluso en mujeres jóvenes, se ha documentado efectividad hasta dos años después de la vida útil establecida por la empresa que lo produce, por lo tanto, según la edad de aplicación, se podría dejar hasta documentar menopausia, a pesar de superar el periodo tradicionalmente recomendado de 3 o 5 años, según el tipo de implante. Una barrera que han impuesto los administradores, es el costo, sin embargo, es importante saber que ese costo unitario inicial se alcanza con unos pocos meses de uso de los métodos de corto plazo.

Acetato de medroxiprogesterona

Método altamente efectivo que como beneficio no anticonceptivo ofrece altas tasas de amenorrea, 60 % al año y 70 % a los dos años, que puede ser beneficioso para mujeres con irregularidades menstruales en quienes se haya descartado un origen orgánico, e igualmente es beneficioso, para mujeres con dismenorrea, sin dejar de reconocer que en mujeres con estas dos alteraciones el endoceptivo es más efectivo.

Disminuye el riesgo de cáncer de endometrio, y posiblemente el de ovario. La principal preocupación con este método es su estigma por el efecto sobre la densidad mineral ósea. Aunque existe bastante investigación sobre esta asociación, en general los estudios son de baja calidad y sus resultados contradictorios. Los expertos en el tema generan recomendaciones contradictorias, producto de las interpretaciones divergentes sobre exactamente los mismos estudios, lo cual a su vez genera una obvia incertidumbre y perplejidad en el personal de salud.

En general, los autores aceptan que el efecto del acetato de medroxiprogesterona se recupera después de suspenderla y que no existe demostración de una relación entre su uso y la aparición de fracturas osteoporóticas. Por otro lado, el efecto es menos marcado en la mujer perimenopáusica que en la adolescente, por lo tanto, si la mujer no tiene contraindicaciones para su uso y no tiene otros factores de riesgo para osteoporosis, se puede utilizar con seguridad, adicional a que pudiera beneficiarse de sus efectos benéficos.

Anticoncepción hormonal combinada

La adición del estrógeno, no necesaria con fines anticonceptivos en los preparados actuales, es la verdadera causante de la mayoría de las contraindicaciones de los métodos hormonales de anticoncepción. Desafortunadamente, producto de una tradición tergiversada, tanto la comunidad en general como el personal médico, en lo primero que piensa cuando se requiere anticoncepción es en anticonceptivos orales combinados.

El reto para el empleo de la anticoncepción en mujeres con condiciones médicas especiales lo impone la presencia del estrógeno porque, a pesar de sus innegables beneficios como hormona natural, cuando se adiciona como hormona exógena se asocia a gran cantidad de cambios hematológicos y metabólicos que confluyen en un incremento de la frecuencia de trombosis, tanto venosa como arterial, evento central para los efectos cerebro cardio vasculares que se han demostrado con el empleo de la anticoncepción hormonal combinada.

Independiente de la presencia de otros factores de riesgo, se ha demostrado que la trombosis, el infarto de miocardio y los ataques cerebrovasculares son más frecuentes en las mujeres mayores de 35 años que en las mujeres entre los 20 y los 34 años. A partir de los 35 años el incremento del riesgo es más pronunciado que en edades más tempranas; este, es el motivo para que ante la presencia de algún factor de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes, obesidad, hiperlipidemia o consumo de cigarrillo se invite a utilizar la anticoncepción hormonal combinada solo bajo ciertos condicionantes o a definitivamente, considerar otras alternativas libres de estrógeno. En ausencia de esos factores de riesgo, y en una mujer por demás sana, no existe contraindicación para la anticoncepción hormonal combinada en la perimenopausia.

Es innegable que la anticoncepción hormonal combinada ofrece una serie de beneficios no anticonceptivos: restablecimiento de un patrón de sangrado regular y por lo tanto predecible por la mujer con todas las ventajas que esto ofrece, disminución de la dismenorrea, reducción del sangrado menstrual abundante, supresión de los síntomas vasomotores si ya los está presentando, aumento de la densidad mineral ósea y posible prevención de fracturas por osteoporosis, disminución de la necesidad de biopsias de las mamas debido a su efecto protector sobre las

condiciones benignas de la mama, disminución del riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario, de endometrio y de colon, y control del acné que pudiera aparecer con la perimenopausia

Minipíldoras

Los anticonceptivos orales de solo progestina, levonorgestrel o desogestrel, con los cuales existe cierta precaución por su estrecho margen de tiempo para la repetición de las dosis que puede llevar a afectar la efectividad, podrían usarse con mayor tranquilidad en la perimenopausia por la disminución inherente de la fertilidad del periodo. Pueden ofrecer los mismos beneficios de los otros métodos de solo progestágeno, como son la disminución del sangrado, cáncer de endometrio y posiblemente el de ovario.

Métodos basados en la fertilidad

No son una buena alternativa para estas mujeres, debido a los cambios fisiológicos que están presentando, llevan a que sus periodos fértiles sean mucho menos predecibles.

Métodos de barrera. Básicamente los preservativos masculino y femenino, cuyo principal valor está en que son los únicos métodos que disminuyen el riesgo de adquirir una enfermedad de transmisión sexual. En contra, tienen su baja efectividad cuando se usan en la vida real y no en condiciones ideales, que, sumado a las consecuencias de un embarazo no planeado en esta etapa de la vida, no se deberían recomendar como método único. Es posible que se requiera el complemento de un lubricante acuoso, si la mujer presenta resequedad vaginal.

Anticoncepción de emergencia. Esta es una alternativa que no se puede olvidar en ningún caso. Todas las alternativas existentes, utilizadas en los esquemas tradicionales, son aptas para las mujeres perimenopáusicas. En orden descendente de efectividad y lapso en que son efectivos: dispositivo intrauterino T de cobre, acetato de ulipristal, levonorgestrel y combinación de etinil estradiol más levonorgestrel.

Momento de suspender la anticoncepción

En usuarias de dispositivos intrauterinos T de cobre, se recomienda retirarlos al cumplirse un año de amenorrea (confirmación de menopausia). Si a una mujer se le aplicó una T de cobre después de los 40 años, no es necesario reemplazar ese dispositivo, aunque se considere que se superó el tiempo de vida útil tradicionalmente recomendado. Las mujeres que utilizan métodos de progestágeno pueden entrar en amenorrea, por lo tanto, no es posible confirmar clínicamente la menopausia. En mujeres sanas, tolerando el método, algunas organizaciones (*American College of Obstetricians and Gynecologists, Human Services/Centers for Disease Control and Prevention*) recomiendan continuarlos hasta los 55 años, excepto el acetato de medroxiprogesterona, que recomiendan reemplazarla a los 50 años por anticonceptivos orales de solo progestágeno. Esto son recomendaciones de expertos, con base en raciocinios fisiopatológicos y juicios personales sobre los riesgos y los beneficios.

Con respecto a los anticonceptivos hormonales combinados, si se están utilizando en esquemas continuos se tendrá amenorrea y si se están utilizando de manera cíclica se presentarán sangrados por privación, y ambas situaciones enmascaran el diagnóstico clínico de menopausia. Algunas organizaciones recomiendan su continuación, adecuadamente supervisada, hasta los 55 años, pero otras recomiendan reemplazarlos, por anticonceptivos orales de solo progestágeno, a los 50 años.

Algunas mujeres no desearán continuar sus métodos hormonales hasta los 55 años. Dentro de ellas, algunas aceptarán la interrupción de su método anticonceptivo hormonal por un período de 1, 2 o 3 meses para permitir la reanudación de la menstruación como prueba razonable del estado menopáusico, siempre y cuando utilice de manera constante y correcta una opción anticonceptiva no hormonal. Con otras, se intentará aproximarse al diagnóstico de menopausia con mediciones hormonales, que se deben realizar en momentos donde se espera que estén libres de efecto exógeno de los anticonceptivos.

Los estudios en que las organizaciones se basan para dar las recomendaciones sobre el momento de realizar la medición de las concentraciones de FSH en mujeres que

utilizan acetato de medroxiprogesterona tienen tamaños de muestra pequeños, pérdida importante participantes durante el seguimiento y realizan las mediciones en momentos diferentes. Se acepta con base en ellos que se deben realizar dos mediciones en el tiempo, porque en algunos se encontró que una proporción de las mujeres con una medición inicial en rango menopáusico luego tuvieron mediciones en rango normal. Se ha documentado que el efecto máximo sobre la FSH se da entre los 14 y 30 días de aplicada la dosis, por eso se recomienda realizar la medición al momento de aplicar una nueva dosis.

En la mujer que está utilizando anticonceptivos orales combinados, se recomienda también contar con dos mediciones de FSH en rangos menopáusicos antes de suspender definitivamente el método. Estas mediciones también se deben realizar el día en que corresponde iniciar un nuevo sobre de pastillas, sin embargo, con 7 días sin hormonas exógenas se pueden tener falsos negativos en la prueba. Esto se podría abordar de dos maneras, realizar de rutina las mediciones a los 14 días de haber suspendido el anticonceptivo, mientras se tiene abstinencia o se utilizan métodos de barrera, o hacer esto solo en aquellas que tuvieron al menos una de las dos mediciones en rangos no menopáusicos. Es posible que, para la terapia transdérmica, para el anillo vaginal y para los anticonceptivos parenterales combinados se pueda proceder de igual manera.

Transición al uso de terapia hormonal de la menopausia

El uso continuado de anticonceptivos hormonales combinados después de la menopausia, puede exponer a la mujer a mayores riesgos de resultados clínicos adversos sin proporcionar ningún beneficio clínico conocido en comparación con los tratamientos específicos para la menopausia, dado que las dosis de los anticonceptivos son al menos cuatro veces más altas que las utilizadas en la terapia hormonal. En estas condiciones, se acepta la anticoncepción hormonal combinada para el control de sintomatología en mujeres perimenopáusicas que requieren anticoncepción, pero, si no requiere anticoncepción y tiene indicación, se debe instaurar la terapia apropiada.

Conclusión

La mujer en la perimenopausia puede utilizar cualquiera de las alternativas disponibles, en ocasiones con beneficios más allá de la anticoncepción. La elección del método depende de factores adicionales a su estado perimenopáusico.

Lecturas recomendadas

1. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception for Women Aged Over 40 Years (Updated November 2017) [Internet]. London; 2017. Available from: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>
2. Miller TA, Allen RH, Kaunitz AM, Cwiak CA. Contraception for midlife women: a review. Menopause [Internet]. 2018;25(7):817–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29462093>
3. Bitzer J. Overview of perimenopausal contraception. Climacteric [Internet]. 2019;22(1):44–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30562124>

Capítulo 11

Estreptococo del grupo B durante el embarazo

Hernán Cortés Yepés

Docente titular, Universidad de Antioquia

Introducción

El Estreptococo del grupo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae*, es un microorganismo habitual del tracto genitourinario y gastrointestinal del ser humano. Durante el embarazo es una causa frecuente de bacteriuria, infección urinaria y corioamnionitis, durante el posparto se asocia a endometritis, neumonía, bacteremia y sepsis puerperal; además, las embarazadas colonizadas pueden transmitir esta bacteria a sus hijos, favoreciendo el desarrollo de la infección neonatal temprana.

La prevalencia estimada de colonización materna es del 18 % y varía dependiendo del país, la raza y la edad. Se presenta colonización en cerca del 50 % de los bebés nacidos de madres portadoras y de estos, entre el 1 % y 2 % desarrollarán la enfermedad invasora (sepsis, meningitis y/o neumonía), la mayoría de los casos se presentaran en bebés de término (72 %), sin embargo, la tasa de mortalidad es mayor en los prematuros 20 % versus 2 %. (1,2)

En Estados Unidos, el SGB es la primera causa de infección neonatal y el principal factor de riesgo es la colonización materna, la implementación de las guías para profilaxis intraparto contra el Estreptococo, ha disminuido la incidencia de enfermedad invasora en más de un 80 %, pasando de 1,8 a 0,23 por mil nacidos, entre 1990 y el 2015. (3)

En los niños la infección por SGB se clasifica como de inicio temprano (< 7 días) o de inicio tardío (> 7 días). La enfermedad de inicio temprano representa el 80 % de los casos y entre el 15 % - 30 % de estos, tendrán secuelas a largo plazo.

En nuestro país se cuenta con algunos trabajos sobre la prevalencia de colonización por SGB (tabla 1), la cual varía entre 0,38 % y 37,6 %.

Tabla 1. Prevalencia de colonización materna por SGB en Colombia

Lugar y fecha	Autores	Muestra	Incidencia
HUSVF, Medellín. 2002	Infectio. Restrepo A, Serna L, Vanegas C.	81	8.6
HGM, Medellín. 2008	Infectio. Duque C, Gómez B, Uribe O.	362	5.8
Cl. Colombia, Bogotá. 2008	Rev. Med Sanitas. Restrepo N, Alarcón C, Núñez F.	1000	16
Colegio Mayor, Medellín. 2010	Nova. Duque C, Gómez B, Sánchez D.	700	7.1
Hosp. Militar, Bogotá. 2010	RCOG. García D, Mojica M, Méndez I.	130	0.38
Cl. Rafael Calvo, Cartagena. 2011	Rev Ciencias Biomed. Amaya j, Bello A, Mendivil C.	91	37.6
Hosp. San Jerónimo, Montería. 2011	Miranda J, Sánchez I, Mettar S.	80	25

Factores de riesgo para enfermedad perinatal

Diversas condiciones aumentan la probabilidad de que un bebé desarrolle la infección de inicio temprano, la principal es la colonización materna que incrementa el riesgo más de 25 veces, en comparación con los bebés de madres con cultivo negativo., Los otros factores se mencionan en la **tabla 2.** (2)

Tabla 2. Factores de riesgo para infección neonatal temprana.

Factores de riesgo para infección por Estreptococo del grupo B de inicio temprano

- Nacimiento prematuro (<37 semanas)
- Ruptura de membranas >18 horas
- Fiebre durante el parto (>38°C)
- Bacteriuria por Estreptococo del grupo B durante el embarazo
- Antecedente de bebé con infección por Estreptococo del grupo b

También se asocian con el desarrollo de la infección por estreptococo, aunque en menor grado, la edad < 20 años, raza negra, origen hispano, bajos niveles de anticuerpos contra el antígeno capsular del SGB y la colonización masiva. (2)

No se conocen con certeza los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad de inicio tardío; muchas de estas, corresponden a infección nosocomial o adquirida en la comunidad.

Tamización

Se debe realizar a todas las embarazadas entre las 35 a 37 semanas (2) (otros recomiendan entre las 36 - 37,6 (5) o, a las 32 - 34 en caso de gemelar (6)), mediante el uso de uno o dos aplicadores, una de la parte inferior de la vagina (orificio vaginal) y otra del recto, insertando el aplicador, a través del esfínter anal; la recolección puede ser realizada por la misma paciente siguiendo instrucciones adecuadas. No se debe usar espéculo, ni tomar muestra del cérvix y en caso de ser necesarias, realizar pruebas de sensibilidad (alergia a penicilina).

Actualmente existen varias pruebas rápidas para el diagnóstico de colonización por SGB, para su uso en el momento del parto, la cual sería de utilidad en las pacientes que ingresan en trabajo de parto sin cultivo.

Prevención

Los antibióticos intraparto, han demostrado prevenir el desarrollo de enfermedad de inicio temprano cuando se aplican a las mujeres colonizadas al momento del parto o con los factores de riesgo previamente descritos, por lo que se recomienda realizar tamizaje a toda mujer embarazada y brindar profilaxis a las siguientes (**tabla 3**):

Tabla 3. Indicaciones de profilaxis intraparto.

Requiere profilaxis	No requiere profilaxis
<ul style="list-style-type: none"> • Cultivo recto vaginal positivo. • Bacteriuria (SGB en orina en cualquier concentración). • Antecedente de un bebé con enfermedad invasiva por SGB. • Si no se conoce el resultado del cultivo, o la prueba rápida es negativa, pero tiene alguno de los siguientes factores de riesgo: embarazo menor de 37 semanas, ruptura de membranas mayor de 18 horas, fiebre (temperatura > 38° C) o prueba rápida positiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Colonización en embarazo previo. • Cesárea electiva (con membranas integra y antes del inicio del trabajo de parto). • No se debe tratar la colonización por SGB. • Prueba rápida negativa, sin factores de riesgo.

Tomado de: (2,5)

Profilaxis antibiótica intraparto

En las pacientes que lo tiene indicado, se recomienda el siguiente régimen de antibióticos (tabla 4) y por una duración de al menos 4 horas, aunque con 2 horas se ha demostrado también reducir la incidencia de sepsis.

Tabla 4. Régimen de antibióticos recomendados.

Régimen recomendado para prevención de infección neonatal temprana por SGB.	
Recomendado	Penicilina G, 5 millones de unidades IV. Continuar con 2,5 – 3 millones de unidades IV cada 4 horas hasta el parto
Alternativo	Ampicilina, 2 g IV, luego 1 g IV cada 4 horas hasta el parto
Alergia leve a la penicilina	Cefazolina, 2 g IV, luego 1 g IV cada 8 horas hasta el parto
Alergia severa a la penicilina (Anafilaxis, angioedema, urticaria o dificultad respiratoria)	Clindamicina 900 mg IV cada 8 horas. En caso de SGB resistente: Vancomicina 1 g IV cada 12 horas

Tomado de: CDC Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Guide., 2010. (2)

En caso de trabajo de parto pretérmino o ruptura prematura de membranas, se recomiendan los siguientes enfoques. **Figura 1 y 2. (2, 5)**

Figura 1. Trabajo de parto pretérmino.



Tomado de: CDC Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Guide. 2010.

Figura 2. Ruptura prematura de membranas.



Tomado de: CDC Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Guide. 2010.

Bacteriuria

Se recomienda realizar un urocultivo en todas las embarazadas al inicio del control prenatal o en caso de presentar síntomas urinarios; Si el resultado es mayor o igual a 10⁵ UFC de SGB, se recomienda dar tratamiento con cefalexina, amoxicilina o penicilina por 5 - 7 días, y a la semana, realizar un urocultivo de control para garantizar la erradicación bacteriana y recomendar (idealmente por escrito), que debe recibir profilaxis intraparto y no tomar cultivo recto-vaginal al final del embarazo.

Si la bacteriuria es menor (en general solo se reportan valores mayores o iguales a 10⁴ UFC), no se recomienda tratar, pero si dar profilaxis intraparto. (7)

Lecturas recomendadas

1. Kwatra G, Cunnington MC, Merrall E, ET AL. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. LANCET Published online May 25, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30055-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30055-X)
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised Guidelines from CDC, 2010 MMWR 2010;59 No. RR-10: 1-23.
3. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015. JAMA Pediatr 2019. DOI 10.1001/jamapediatrics.2018.4826
4. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. Antibiot Chemother 1985;35:267–80.
5. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. ACOG Committee Opinion N° 782. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2019; 134: e19-40
6. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. BJOG 2017; 124:e280– e305.
7. Puopolo KM, Madoff LC, Baker CJ. Group B streptococcal infection in pregnant women. Tomado de: UpToDate 2020

Capítulo 12

Complicaciones urológicas en el embarazo

Paula Andrea Vargas Pulgarin
Residente Ginecología y Obstetricia

Introducción

La infección del tracto urinario es una entidad clínica de gran importancia debido a su alta frecuencia de presentación y al impacto que produce en la morbilidad materna. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de cualquiera de sus formas de presentación es esencial para mejorar los desenlaces y riesgos obstétricos.

La terapia antimicrobiana debe elegirse según el espectro epidemiológico, los reportes de sensibilidad locales y el perfil de seguridad del antibiótico para la madre y el feto.

La nefrolitiasis durante el embarazo no es una patología común, se ha asociado con riesgo tanto para la madre como para el feto, además, existen restricciones respecto al manejo y los métodos diagnósticos, lo que representa un reto para los profesionales de la salud.

Cambios fisiológicos y anatómicos en el embarazo

Los cambios fisiológicos y anatómicos en el tracto urinario inician desde la séptima semana de gestación (**tabla 1**). Cerca del 80 % de las mujeres gestantes, cursa con hidronefrosis derivada de los cambios en las vías urinarias. Estos cambios son producidos por la disminución del peristaltismo ureteral secundario a la acción de la progesterona y por la compresión del útero grávido sobre las vías urinarias.

La hidronefrosis fisiológica del embarazo aumenta el espacio muerto urinario en cerca de 200 ml, el reflujo vésico-ureteral, la alcalinización del pH, la adherencia de los gérmenes al epitelio y la disminución de la capacidad antibacteriana de las vías urinarias favorecen el ascenso bacteriano y la predisposición a las complicaciones urológicas en el embarazo. (1,2)

Los cambios en la tasa de filtración glomerular propios del embarazo aumentan la concentración de glucosa y la alcalinidad de la orina que, sumado a la alteración en los mecanismos de defensa inmunológica característicos del periodo reproductivo, predisponen al crecimiento bacteriano. (3)

La progresión del embarazo, el incremento de la presión intraabdominal y la disminución de la capacidad de la vejiga, originan mayor frecuencia de la micción, incontinencia urinaria de esfuerzo y residuo posmiccional. (3)

El tracto urinario es estéril en circunstancias normales, la presencia de bacteriuria ocurre por el ascenso de las bacterias de la flora normal de la piel de la vagina y la región perineal o desde el reservorio fecal. La presencia de microorganismos en cualquier parte de la vía urinaria (uretra, vejiga, riñones) se considera patológica y es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones del tracto urinario (ITU). (2,3)

Tabla 1. Cambios fisiológicos y anatómicos

Órgano	Características
Riñones	Incremento del tamaño renal: 1 cm Aumento de la tasa de filtración glomerular: 30 % - 50 %
Sistema colector y uréteres	Disminución del peristaltismo Obstrucción mecánica
Vejiga	Desplazamiento anterior y superior Aumento de la capacidad Relación del musculo liso

Fuente: Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. Urol Clin N Am. 2015; 42:547–560

Definiciones

Bacteriuria asintomática

Es definida como la presencia de bacteriuria significativa en la orina, en ausencia de síntomas irritativos de las vías urinarias (**tabla 2**). (1-7)

Según la IDSA (Infectious Diseases Society of America) se requieren dos urocultivos de muestras diferentes, y con un crecimiento de 10⁵ UFC (unidades formadoras de colonias) de algún microorganismo en una muestra de micción espontánea, o, 10² UFC en una muestra tomada por sonda

para realizar el diagnóstico. Esta definición es extrapolada de la población general, en quienes un segundo urocultivo confirmó la bacteriuria asintomática en solo un 80 % de los casos; (4) sin embargo, la ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), recomienda el tamizaje con un solo cultivo de orina, ya que, aunque un solo urocultivo puede sobrestimar la prevalencia, se recomienda tratar la bacteriuria demostrada con un solo cultivo en la población embarazada. (5)

La incidencia de bacteriuria asintomática durante el embarazo es del 2% - 4% y el riesgo de desarrollar pielonefritis en el segundo o tercer trimestre del embarazo con antecedente de bacteriuria asintomática no tratada alcanza el 20% - 40% versus 1% - 2% en las gestantes que fueron tratadas en el primer trimestre. (6-8) Se estima que hasta una tercera parte de las gestantes con bacteriuria asintomática hacen bacteriuria recurrente a pesar del tratamiento adecuado. (1, 7,8)

La ACOG, la IDSA y las rutas integrales de atención materno perinatal en Colombia (RIAS) recomiendan hacer el tamizaje para bacteriuria asintomática entre la semana 12 -16, o en el primer control prenatal si este es tardío. (4-5) Si el primer cultivo es negativo, no se recomienda el control seriado con urocultivo, dado el bajo riesgo de desarrollo de pielonefritis. (1-4)

Infección urinaria baja (cistitis)

La cistitis aguda es un proceso inflamatorio del tracto urinario inferior y es por lo general, producido por las bacterias que ascienden vía uretral. La enfermedad produce disuria, dolor suprapúbico, tenesmo vesical, urgencia urinaria y polaquiuria, sin sintomatología sistémica.

La incidencia de cistitis en el embarazo es del 1% - 4% y a diferencia de la bacteriuria asintomática, no se asocia con un riesgo mayor de desarrollar pielonefritis (tabla 2). (1-5)

El diagnóstico se realiza con urocultivo, aunque, el uroanálisis puede orientar inicialmente el diagnóstico y al tratamiento oportuno sí este reporta piuria, nitritos y esterasas leucocitarias. (5)

Infección urinaria alta (pielonefritis)

Representa un proceso inflamatorio de las vías urinarias altas, es la forma de presentación más severa de las infecciones del tracto urinario, se ha asociado con una alta morbilidad materna, ya que, es una de las principales causas de sepsis y de hospitalización anteparto en la gestante.

Ocurre en el 1% a 2% de los embarazos, principalmente en el segundo y tercer trimestre, cuando la estasis urinaria e hidronefrosis son más evidentes (tabla 2). (1)

La pielonefritis se ha asociado a importantes consecuencias en la morbilidad materna y perinatal, algunos estudios muestran un aumento en la prevalencia de parto pretérmino y complicaciones maternas asociadas (anemia, injuria renal aguda, sepsis y falla orgánica multisistémica), sin embargo, la evidencia al respecto es débil. (8)

La pielonefritis produce síntomas sistémicos (fiebre, escalofríos, náuseas, vómito) asociados a dolor en el flanco o en el ángulo costovertebral. En cerca de la mitad de las pacientes se pueden encontrar también síntomas irritativos urinarios bajos. (5)

El tratamiento antibiótico empírico oportuno es esencial para el pronóstico materno, herramientas como el gram de orina sin centrifugar pueden ayudar a la elección del tratamiento, ya que, se correlaciona con un conteo de colonias $\geq 10^5$ UFC en el urocultivo y ayuda a identificar el tipo de bacteria causante de la infección para elegir el tratamiento antibiótico empírico. Al igual que la cistitis, el diagnóstico definitivo debe ser con un urocultivo. (5,6)

El estudio imagenológico está indicado en las pacientes que tienen síntomas o antecedente de urolitiasis, cirugía urológica previa, inmunosupresión, episodios repetidos de pielonefritis o urosepsis. En gestantes, la ecografía renal es la modalidad de imagen preferida para evitar el contraste o la exposición a la radiación. Si los síntomas y la fiebre persisten más allá de las primeras 24 a 48 horas de tratamiento, se debe realizar un nuevo urocultivo y una ecografía renal para descartar infección persistente, absceso renal o alteraciones estructurales del tracto urinario. (10)

Tabla 2. Definiciones

Diagnóstico	Incidencia %	Presentación clínica	Método diagnóstico
Bacteriuria asintomática	2% - 10%	Asintomática	Urocultivo positivo
Cistitis	1% - 2%	Síntomas irritativos urinarios bajos: <ul style="list-style-type: none"> · Disuria · Urgencia urinaria · Polaquiuria · Hematuria · Dolor suprapúbico · Tenesmo vesical 	Urocultivo positivo + síntomas clínicos de la paciente
Pielonefritis	0,5% - 2%	<ul style="list-style-type: none"> · Fiebre · Dolor en flanco o en el ángulo costovertebral · Náuseas y vomito · Con o sin síntomas irritativos urinarios bajos 	Urocultivo positivo + síntomas clínicos de la paciente

Fuente: Elaborado a partir de las referencias 1-3-4-7-8

Etiología de la ITU en el embarazo

Los patógenos responsables de las infecciones urinarias en las gestantes son similares a los de la población general; la mayoría de las infecciones son causadas por enterobacterias que proceden del tracto gastrointestinal, la *Escherichia coli* es responsable del 63% al 85% de los casos. Otros bacilos gramnegativos frecuentemente involucradas son la *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp., y con menor frecuencia *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y *Citrobacter* spp. Los cocos grampositivos causan alrededor del 10 % de las ITU. (1-5)

La bacteriuria por *Streptococcus* del grupo B (SGB), generalmente refleja un grado mayor de colonización vaginal, se ha asociado con una tasa más alta de complicaciones obstétricas y perinatales como corioamnionitis y parto pretérmino. Se recomienda la profilaxis antibiótica intraparto con el objetivo de prevenir la enfermedad perinatal por SGB. (5)

Tratamiento antibiótico

La elección del tratamiento antibiótico empírico debe hacerse según la epidemiología local y el perfil de seguridad materno y fetal, ajustándolo una vez se tenga el resultado del urocultivo (tabla 3 y 4). (11)

Los patógenos multidrogo resistentes se encuentran con una mayor prevalencia en infecciones fáciles de tratar, como la cistitis aguda y la bacteriuria asintomática debido al aislamiento de gérmenes B-lactamasas de espectro extendido (BLEE) positivos. Los factores anteriores, así como las opciones limitadas de nuevos agentes antibióticos, exigen la reevaluación de la fosfomicina como una posible opción terapéutica para las infecciones causadas por aislamientos contemporáneos con resistencia antimicrobiana avanzada. (18)

Tabla 3. Tratamiento

Tipo	Antibiótico	Dosis	Duración
Bacteriuria asintomática y cistitis	Nitrofurantoína	100 mg cada 6 horas VO	7 días
	Nitrofurantoína (liberación prolongada)	100 mg cada 12 horas VO	7 días
	Cefalexina	500 mg cada 12 horas VO	5-7 días
	Fosfomicina	3 gr VO	Dosis única
Pielonefritis	Aztreonam	1-2 gr cada 8 horas IV	10-14 días
	Ceftriaxona	2 gr cada 24 horas IV	10-14 días
	Piperacilina/tazobactam	4.5 gr cada 6 horas IV	10-14 días
	Amikacina	15 mg/kg cada 6 horas VO	10-14 días
Bacteriuria por SGB	Amikacina	500 mg cada 6 horas VO	7 días

Fuente: Elaborado a partir de las referencias 1-3-4-5-7-8

Tabla 3. Tratamiento

Tipo	Seguimiento	Prevención
Bacteriuria asintomática y cistitis	Urocultivo mensual	Profilaxis* en casos de infección recurrente**
Pielonefritis	Urocultivo mensual	Profilaxis a partir del primer episodio

Fuente: Elaborado a partir de las referencias 1-3-4-5

**Profilaxis: Cefalexina 500 mg/día hasta el momento del parto o Nitrofurantoina 100 mg/día.

*Infección recurrente: Segundo episodio en adelante.

Nefrolitiasis en el embarazo

La nefrolitiasis es más común en el segundo y tercer trimestre del embarazo por los cambios anatómicos secundarios a la expansión del útero grávido. Debido a esto, la ubicación y la irradiación del dolor es diferente al de la población no gestante, por tanto, se debe tener un alto índice de sospecha cuando se descartan otras causas obstétricas de dolor abdominal (table 5). (12-14)

Los síntomas de presentación más comunes son similares a los de la población no gestante. El dolor en los flancos se encuentra hasta en un 89 % de las pacientes; otros síntomas como las náuseas, el vómito, la hematuria y los síntomas irritativos bajos suelen estar también presentes; la fiebre indica infección concomitante. Las presentaciones atípicas incluyen dolor abdominal generalizado, parto prematuro o preeclampsia. (12)

La ecografía de vías urinarias es el estudio indicado de primera línea, ya que carece de radiación y no representa riesgos para el feto; sin embargo, debido a los cambios fisiológicos normales en el embarazo, como la hidronefrosis, la interpretación puede dificultarse si los cálculos no se visualizan directamente; adicionalmente es una herramienta operador dependiente. La resonancia magnética (RNM) se considera de segunda línea, ya que es menos disponible, más costosa y no puede visualizar directamente los cálculos. La tomografía computarizada de baja dosis, es la prueba de oro en la población no obstétrica, se indica en determinados casos donde no se cuenta con el recurso de la RNM y donde la ecografía no es concluyente para el diagnóstico. (12-16)

El manejo conservador es de primera línea siempre que sea posible. Esto incluye reposo en cama, hidratación y analgesia. Las mujeres pueden necesitar hospitalización para hidratación y analgesia intravenosa. Se estima que en el 64% - 70% de los casos, el cálculo se eliminará de forma espontánea antes del parto, y en el 50 % de las pacientes restantes en el período posparto. (12-15)

Las indicaciones para la intervención activa incluyen: persistencia del dolor y vómito, sepsis, obstrucción de un riñón único o trasplantado, obstrucción bilateral, insuficiencia renal o cálculos mayores de 41 mm. Se estima que entre el 25 % y el 40 % de las mujeres embarazadas requieren intervención, en la cual es imprescindible contar con un equipo multidisciplinario, con participación de urólogos, obstetras, anestesiólogos, radiólogos y neonatólogos. (12-17)

Cuando se requiere intervención, las opciones también son limitadas. Se prefieren los procedimientos que no requieren anestesia general, uso de radiación ionizante o posición prono. El drenaje percutáneo y la inserción de stent son las mejores opciones, se consideran ambos igual de efectivos y pueden realizarse bajo anestesia local o bajo guía ecográfica; en los casos de gestantes con sepsis o pionefrosis permiten el drenaje inmediato y la toma de muestras para urocultivo. (12-17)

La extracción de cálculos vía ureteroscopia con o sin colocación de stent, se considera un tratamiento definitivo para la nefrolitiasis refractaria al tratamiento conservador en el embarazo. Se ha reportado una tasa de éxito del 86 % con la ureteroscopia con baja tasa de eventos adversos, sin embargo, se requiere de centros especializados y de una curva de aprendizaje alta. La litotricia está contraindicada en el embarazo. (12,13)

Tabla 5. Manejo

	Nefrostomía percutánea	Stent doble J
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Drenaje por diferentes números de catéter • Proporciona una vía de acceso para el tratamiento percutáneo posparto • Evita la manipulación del uréter mediante el uso de endoscopia 	<ul style="list-style-type: none"> • Cálculos ureterales proximales
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción del catéter por detritus • Desplazamiento del catéter • Infección • Sangrado • Bolsa de recolección externa • Necesidad de cambio cada 4-6 semanas • Difícil inserción en el tercer trimestre de la gestación 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas irritativos bajos • Incrustación del stent • Necesidad de cambiarlo cada 4-6 semanas • Dolor lumbar • Infección

Fuente: Elaborado a partir de las referencias 12-17

Conclusiones

Los cambios anatómicos y fisiológicos producidos en el embarazo incrementan el riesgo de complicaciones urológicas en la gestante; condiciones que tienen impacto en la morbimortalidad materna y fetal.

La selección del antibiótico para las infecciones del tracto urinario debe realizarse de acuerdo al perfil de sensibilidad local, y la seguridad materna y fetal. En los pacientes con bacteriuria recurrente y en todos los casos de pielonefritis debe administrarse profilaxis hasta el final de la gestación. En las pacientes que no muestran una respuesta adecuada al tratamiento antibiótico se deben descartar alteraciones estructurales de las vías urinarias.

La urolitiasis durante el embarazo representa un escenario clínico complejo que requiere atención cuidadosa, ya que, existen riesgos únicos para la madre y el feto.

Lecturas recomendadas

1. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin N Am*. 2015; 42:547–560.
2. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015; 16:67-77.
3. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, Demuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America a. 2019;68:1611–5.
4. AAP Committee on Fetus and Newborn, ACOG Committee on Obstetric Practice. Guidelines for perinatal care. 7th edition. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2012.
5. Chu CM, Lowder JL. Expert Reviews Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):40–51.
6. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. 2018;21(3):439–50.
7. Wingert A, Pillay J, Sebastiani M, Gates M, Featherstone R, Shave K, et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. 2019;1–10.
8. Angelescu K, Nussbaumer-streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016.
9. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2018;0(0):1–6.
10. Michelim L, Bosi GR, Comparsi E. Urinary Tract Infection in Pregnancy: Review of Clinical Management. 2016; 3:1–7.
11. Taz PIP. Perfiles de sensibilidad a antibióticos de *Escherichia coli* en UCI Perfiles de sensibilidad a antibióticos de *Escherichia coli* en Servicios NO UCI Perfiles de sensibilidad a antibióticos de *Escherichia coli* de muestras de orina provenientes de atención ambulatoria Perfiles de sensibilidad a antibióticos de *Escherichia coli* en Urgencias. 2018;2017–9.
12. Semins MJ, Matlaga BR. Kidney stones during pregnancy. *Nat Publ Gr*. 2014;11(4):163–8.
13. Mayans L. Nephrolithiasis. 2019; 46:203–12.
14. Drescher M, Blackwell RH, Patel PM, Kuo PC, Turk TMT, Baldea KG. Antepartum nephrolithiasis and the risk of preterm delivery. *Urolithiasis*. 2019;47(5):441–8.
15. Semins MJ, Matlaga BR. Kidney Stones and Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;20(3):260–4.
16. Masselli G, Derme M, Bernieri MG, Poletini E, Casciani E, Monti R, et al. Stone disease in pregnancy: imaging-guided therapy. 2014;691–6.
17. Meher S, Gibbons N, Dasgupta R. Renal stones in pregnancy. 2014;7(3):103–10.
18. Falagas, M. E., Vouloumanou, E. K., Samonis, G., & Vardakas, K. Z. (2016). Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(2), 321–347.

Capítulo 13

Manejo médico del aborto

Ana María Flórez Ríos

Residente Ginecología y Obstetricia,
Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia

Juan Guillermo Londoño Cardona

Docente Ginecología y Obstetricia,
Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia

Introducción

La atención médica del aborto incluye varias situaciones clínicas, incluido el aborto incompleto, el aborto retenido y la interrupción voluntaria del embarazo (IVE), así como la anticoncepción posterior. (1)

El aborto inseguro constituye un grave problema de salud pública, se estima que en el mundo cada año cerca de 25 millones de mujeres recurren a abortos inseguros, casi todas ellas en países en desarrollo; 3 de cada 4 abortos practicados en América Latina son inseguros, de los cuales un 30 % - 45 % sufren complicaciones que atentan contra la vida e imponen gran costo al sistema de salud, con un porcentaje estimado de muertes maternas por esta causa del 13 %. Este problema se acentúa especialmente en países con leyes restrictivas respecto a la IVE. (2)

Mientras el riesgo de muerte, cuando la atención del aborto es segura es de 4 a 6 por cada 100.000 casos, en los abortos inseguros el riesgo es de 100 a 1.000 por cada 100.000 casos. En cuanto a las sobrevivientes se sabe que por cada muerte por aborto, hay 14 mujeres que quedan con secuelas graves; y por cada mujer que requiere de atención hospitalaria postaborto, hay varias que han tenido un aborto inseguro, pero que no buscan atención médica porque consideran que la complicación no es grave, no tienen los medios financieros, o temen malos tratos o represalia legal. (3)

El manejo del aborto con medicamentos desempeña un papel crucial para proporcionar acceso a una atención segura, efectiva y aceptable, y para prevenir el aborto inseguro. Todas las mujeres en edad reproductiva deben recibir toda la información necesaria para tomar una decisión informada y garantizar la promoción de su salud y sus derechos humanos sin discriminación. (4)

La mifepristona y el misoprostol en combinación o el misoprostol solo, son los medicamentos generalmente utilizados para el manejo médico del aborto, están en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (1) La mifepristona es un antiprogéstágeno que se une a los receptores de progesterona, inhibe la acción de esta y, por lo tanto, interfiere con la continuación del embarazo. El misoprostol es un análogo de prostaglandina E1 que induce el ablandamiento y la dilatación cervicales y mejora las contracciones uterinas, lo que ayuda a expulsar los productos de la concepción. (5)

Principios generales

Existen unos principios aplicables en todas las situaciones clínicas relacionadas con el manejo médico del aborto (aborto incompleto, aborto retenido e IVE), los cuales son de obligatorio conocimiento y cumplimiento para brindar una atención con calidad:

Brindar información

Se deben explicar las opciones disponibles de manejo y de control del dolor (AINES, bloqueo paracervical con lidocaína 1 %) (6); qué se hará antes, durante y después del procedimiento, la efectividad del tratamiento (para el esquema con medicamentos está entre el 85 % y 95 %, la posibilidad de requerir aspiración uterina después del tratamiento con medicamentos es > 15 % cuando se emplea solo misoprostol), qué es probable que la mujer experimente (p. ej., dolor, sangrado, náuseas, vómito, fiebre, escalofríos, diarrea o cefalea) y, cuánto tiempo tomarán el tratamiento y la recuperación (el sangrado vaginal durante dos semanas es normal después del manejo con medicamentos; puede durar hasta 45 días en casos raros); cómo reconocer posibles complicaciones y dónde buscar ayuda (dolor abdominal intenso, sangrado vaginal abundante y fétido y/o fiebre), cuándo se pueden reanudar las actividades normales, incluidas las relaciones sexuales (el retorno de la fertilidad puede ocurrir dentro de los ocho días siguientes). (1)

Ofrecer consejería

Para ello es fundamental comunicar la información en un lenguaje simple y acorde con su nivel socio cultural y étnico, mantener la privacidad, apoyar a la mujer, asegurar que reciba respuestas adecuadas a sus preguntas y necesidades, y evitar imponer valores y creencias personales.

Servicios adicionales

Dependiendo de cada caso, la mujer puede requerir tratamiento para la anemia, medicamentos adicionales para el dolor, apoyo emocional, o remisión a otros servicios: asesoramiento y pruebas para infecciones de transmisión sexual, servicios de apoyo al abuso sexual, aplicar protocolo de violencia sexual, servicios psicológicos o sociales, u otros servicios de salud especializados si los requiere.

Seguimiento

Ni la guía nacional ni la OMS recomiendan el seguimiento de rutina después de un aborto quirúrgico o médico sin complicaciones con mifepristona y misoprostol; sin embargo, se puede ofrecer una visita de seguimiento opcional 7 a 14 días después. La OMS recomienda una visita de seguimiento en los casos de manejo médico solo con misoprostol, para evaluar el éxito del tratamiento. (7)

Situaciones clínicas

Aborto incompleto

Se define por la presencia de un orificio cervical abierto y sangrado, debido a que todos los productos de la concepción no han sido expulsados del útero, los síntomas incluyen sangrado vaginal y dolor abdominal. También debe sospecharse si el tejido expulsado no es consistente con la duración estimada del embarazo.

El tratamiento puede ser expectante, médico o quirúrgico; este debe seleccionarse en función de la condición clínica de la paciente y de sus preferencias. La incidencia de abortos exitosos es ligeramente menor con el manejo médico y expectante, pero todos los métodos logran altas tasas de éxito. (8) En la tabla 1 se menciona el esquema recomendado para el manejo médico de esta entidad.

La ecografía no se requiere rutinariamente, esta sirve para detectar el embarazo en curso, sin embargo, medir el grosor endometrial generalmente no es útil para diagnosticar un aborto incompleto y puede conducir a intervenciones quirúrgicas inapropiadas. (9)

Aborto retenido o frustrado

Es la detención de la gestación sin expulsión del material ovular (embarazo anembrionado o muerte embrionaria o fetal). Al examen físico el cérvix está cerrado, puede aparecer discreto sangrado vaginal y el útero suele ser de menor tamaño al esperado para la edad gestacional.

Su diagnóstico es ecográfico, y se define como un embrión con longitud cráneo caudal ≥ 7 mm sin presencia de latido cardíaco, un saco gestacional ≥ 25 mm sin presencia de embrión o la ausencia de embrión 11 días o más, después

de haber visto un saco gestacional con saco de Yolk o 2 semanas o más, después de haber visto un saco gestacional sin saco de Yolk; (10) en general, se recomienda evaluación seriada o un segundo evaluador antes del diagnóstico.

Puede darse manejo expectante, médico o quirúrgico. El tratamiento médico en gestaciones < 14 semanas consiste en misoprostol 800 μg , en gestaciones ≥ 14 semanas incluye el uso de mifepristona en combinación con misoprostol (recomendado) o misoprostol solo (alternativo). (11) En la tabla 1 aparece el esquema de manejo médico recomendado.

Interrupción voluntaria del embarazo

El aborto inseguro es una de las causas más comunes de mortalidad materna, en Colombia para el año 2019, la sepsis y hemorragia en embarazos terminados en aborto fueron responsables del 3,6 % de muertes maternas, (12) esto sin tener en cuenta las secuelas de salud en las pacientes que sobreviven a procedimientos clandestinos, y las ya demostradas consecuencias económicas, políticas, sociales y culturales del embarazo no deseado, con mayor participación en grupos delictivos y peores logros educativos y del mercado laboral en los jóvenes adultos productos de estos. (18)

Las muertes maternas relacionadas con el aborto son más altas en los países con las leyes más restrictivas, la tasa de mortalidad materna varía dentro y entre países según la flexibilidad de las leyes en IVE. En comparación con los países con menos de tres causales, las muertes maternas se reducen en 45 por 100,000 nacidos vivos (IC 95 %: - 64, - 26), cuando el número de causales para IVE es mayor o igual a tres. (14)

La interrupción voluntaria del embarazo segura y legal es un componente necesario de la atención médica de las mujeres. Múltiples sociedades internacionales, así como el gobierno nacional, respaldan la disponibilidad de servicios de salud reproductiva de alta calidad para todas las mujeres, incluyendo el acceso a la IVE. (15)

Se debe garantizar que las mujeres que sean legalmente elegibles tengan acceso inmediato a este servicio de manera segura, además, se deben tomar todas las medidas necesarias para garantizar que todas las mujeres tengan los medios para prevenir embarazos no deseados.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

A pesar de los avances en la evidencia científica, las tecnologías y la justificación de los derechos humanos para proporcionar el acceso a la IVE de una manera segura, sigue existiendo una amplia gama de barreras culturales, económicas y del sistema de salud, entre otras, que impiden el acceso a dicho servicio, creando riesgos para la salud de las mujeres y el disfrute de sus derechos humanos en el marco legal.

Las personas solteras, las adolescentes, las que viven en la pobreza extrema, las personas pertenecientes a minorías étnicas, los refugiados y desplazados, las personas con discapacidad y quienes sufren violencia en el hogar, son los más vulnerables al acceso desigual a servicios de IVE. Algunas de las barreras que enfrentan incluyen requisitos para autorizaciones de terceros y restricciones financieras. Donde existen desigualdades geográficas, las personas deben viajar distancias más grandes para recibir atención, lo que aumenta los costos y retrasa el acceso. (16)

En Colombia, a partir de la Sentencia C-355 del 2006 de la Corte Constitucional se despenalizó el aborto en tres condiciones:

1. Cuando pelagra la vida o la salud de la madre.
2. Cuando se presenta malformación del feto incompatible con la vida.
3. Cuando el embarazo es producto de abuso, violación, incesto, transferencia de óvulo o inseminación no consentida.

Esta sentencia constituye un avance importante para la garantía y ejercicio de los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres en todos los niveles de complejidad y en todo el territorio nacional. La Corte Constitucional ha ratificado y fortalecido los aspectos constitucionales sobre el derecho a la IVE en varias sentencias subsecuentes (T-171/07, T-988/07, T-209/08, T-946/08, T-009/09, T-388/09, T-585/10, T-636/11, T-841/11).

En noviembre de 2017 el Ministerio de Salud y Protección Social, publicó el lineamiento técnico y operativo de la ruta integral de la atención en salud materno perinatal, en este documento se dan las recomendaciones para la prestación de los servicios de IVE. (17)

Los centros de primer nivel que cuenten con personal médico bien entrenado, están en la capacidad de ofrecer servicios de IVE por aspiración endouterina hasta las 15 semanas y con medicamentos hasta la semana 10 de embarazo, dado que ambos son procedimientos ambulatorios, así mismo, deben estar en capacidad de identificar, estabilizar y remitir cualquier complicación de la IVE que no pueda tratarse en ese nivel. Para los procedimientos a realizarse después de las 15 semanas de embarazo (dilatación y evacuación o inducción con medicamentos), la opción de hospitalización debe estar disponible, en caso de ser necesario; el centro de atención debe estar en capacidad de manejar las posibles complicaciones.

Los pasos para la prestación de la IVE son: consulta inicial, orientación y asesoría en derechos y opciones, interrupción del embarazo y provisión anticonceptiva. En todo caso, si la mujer decide interrumpir el embarazo, desde la consulta inicial hasta la realización del procedimiento, no debe transcurrir un tiempo superior a cinco días calendario.

Consulta inicial. Se puede llevar a cabo por medicina general o especializada, su objetivo es confirmar la gestación, conocer la edad gestacional según la fecha de última menstruación y confirmar que el embarazo sea intrauterino. Se incluye también la valoración de la salud física, mental y emocional. La causal debe ser documentada en la historia clínica, así como los antecedentes personales y las condiciones psicosociales.

El examen físico debe ser completo incluyendo un examen pélvico bimanual para confirmar el tamaño y la posición del útero, también se debe evaluar la presencia de enfermedades infecciosas del tracto genital, porque pueden aumentar el riesgo de una infección posaborto, si no son tratadas antes del procedimiento.

En general, no se requieren paraclínicos para la prestación de servicios de IVE. Sin embargo, es importante conocer la hemoclasificación y administrar inmunoglobulina anti-D a las mujeres Rh negativas al momento del procedimiento. Si clínicamente se sospecha anemia, se debe solicitar cuadro hemático para tomar las medidas necesarias ante una eventual hemorragia.

Al igual que en cualquier control prenatal, se debe brindar asesoría y ofrecer la prueba de tamización para VIH (prueba rápida) y para sífilis (prueba treponémica rápida); en ningún caso, estas pruebas pueden constituir una barrera de acceso a la IVE.

La exploración ecográfica no es necesaria para la IVE en primer trimestre, salvo que se sospeche un embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica o cualquier otra alteración de la gestación. En etapas mayores del embarazo, algunos profesionales encuentran esta tecnología útil, se recomienda realizar los estudios ecográficos sin exponer a la mujer a la imagen de la gestación a menos que ella así lo desee.

Una vez se ha obtenido la historia clínica completa, se debe identificar si la mujer está dentro de alguna de las tres causales descritas previamente, un profesional en medicina general está en la capacidad de verificar el cumplimiento de los requisitos para cualquiera de ellas y expedir el certificado, un profesional en psicología también está en la capacidad de reconocer el riesgo de afectación a la salud mental o social y expedir el certificado correspondiente. “El profesional debe certificar que existe la probabilidad de daño, pero es la mujer quien identifica y decide el nivel de riesgo o peligro que está dispuesta a correr, es decir, hasta donde permitirá que la gestación altere su bienestar. Así, el certificado no es una argumentación sobre si se debería interrumpir o no el embarazo según la ponderación del riesgo que hace quien lo expide, sino la confirmación de que, en efecto, la hipótesis del riesgo existe. Cabe señalar que la certificación del riesgo no depende de que este sea de una intensidad determinada, sino solo de su existencia”. (17)

Para los casos de violación, incesto, inseminación artificial o transferencia de óvulo no consentidas, la ausencia de la denuncia no puede constituirse en una barrera para acceder a la IVE, la denuncia de violencia sexual puede ser interpuesta por otra persona que no sea la víctima, razón por la que el profesional de salud debe dar aviso a las autoridades competentes. A las menores de 14 años no se les debe exigir denuncia en ningún caso como requisito para acceder a la IVE; pues existe la presunción de que han sido víctimas de violencia sexual. La exigencia de requisitos adicionales como órdenes, conceptos de asesores o auditores, dictámenes de medicina legal, autorizaciones de familiares o terceros, están prohibidos y constituyen barreras inadmisibles.

En caso de requerir remisión, se debe iniciar de manera inmediata sin que la atención se extienda más allá del plazo establecido (5 días calendario). De ninguna manera pueden imponerse tiempos de espera prolongados o sujetar la remisión a la disponibilidad de citas por consulta externa, que limite la prestación de un servicio oportuno.

Orientación y asesoría. No es obligatoria, ni debe constituir un prerrequisito que obstaculice el acceso a la IVE. Idealmente se da por profesionales en psicología o trabajo social, o por profesionales de la salud con capacitación en derechos sexuales y reproductivos. La presencia de otra persona en la consulta solo es permitida si la mujer lo autoriza explícitamente.

Se debe identificar si hay coerción por parte de la pareja u otras personas, adicionalmente, toda paciente debe conocer que existen alternativas a la IVE, las cuales deben ser expuestas imparcialmente (continuación del embarazo para ejercer la maternidad o para entregar el producto de la gestación en adopción), una vez la mujer haya decidido la IVE se procede a explicar y elegir el procedimiento (farmacológico o no farmacológico).

Hasta la semana 15 el método no farmacológico de elección es la aspiración al vacío manual o eléctrica; la dilatación y curetaje (legrado cortante) es un método señalado por la OMS como obsoleto y no debe ser utilizado.

El esquema farmacológico recomendado es la combinación de mifepristona y misoprostol, como esquema alternativo recomiendan dosis repetidas de misoprostol solo hasta la semana 10 de gestación. (10) La mujer es quien elige el tipo de procedimiento (farmacológico o no farmacológico) cuando están disponibles los dos métodos y no hay restricciones desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta la edad gestacional, las ventajas y desventajas de cada método y las preferencias particulares. (18)

Entre la semana 15 y la 20, el método no farmacológico de elección es la dilatación y evacuación usando aspiración y pinzas. El método médico recomendado es la mifepristona seguida de dosis repetidas de misoprostol hasta lograr la expulsión, siempre bajo supervisión directa. Después de la expulsión, en caso de retención de restos ovulares puede ser necesario un procedimiento de evacuación uterina.

Cuando se utilizan métodos médicos después de las 20 semanas de gestación, debe considerarse la inducción a la asistolia fetal antes del procedimiento. Entre los regímenes utilizados frecuentemente para inducir la asistolia fetal se incluyen inyección de cloruro de potasio a través del cordón umbilical o en las cavidades cardíacas del feto y la inyección intraamniótica o intrafetal de digoxina.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Se debe diligenciar previamente el consentimiento informado como la manifestación libre y voluntaria de la mujer que solicita y acepta someterse a una IVE, conociendo los efectos y riesgos del procedimiento (hemorragia, infección, aborto incompleto, rotura uterina). (19) Las niñas menores de 14 años tienen el derecho a exteriorizar su consentimiento para la IVE y este debe primar cuando sus progenitores o representantes legales no están de acuerdo. Para el caso de mujeres o niñas con discapacidad, debe prevalecer también su manifestación libre e informada.

Tabla 1. Dosis recomendadas para el manejo médico del aborto.

Escenario clínico	Régimen combinado (recomendado)		Solo misoprostol (alternativa)
	Mifepristona »1-2 días» Misoprostol		Misoprostol
Aborto incompleto < 13 semanas	Usar solo misoprostol		600 µg VO o 400 µg SL*
Aborto incompleto ≥ 13 semanas	Usar solo misoprostol		400 µg B, V o SL cada 3 horas*
Aborto retenido < 14 semanas	Usar solo misoprostol		800 µg B, V o SL*
Aborto retenido ≥ 14 semanas	200 mg VO dosis única	400 µg V o SL cada 4-6 horas*	400 µg SL (preferido) o V cada 4-6 horas*
IVE < 10 semanas (en casa)	200 mg VO dosis única	800 µg V o SL*	800 µg V cada 12 horas por 3 dosis u 800 µg SL cada 3 horas por 3 dosis
IVE 10-12 semanas (supervisado)	200 mg VO dosis única	800 µg + 400 µg V o SL cada 3 horas (máximo 4 dosis)	

B: bucal (entre la mejilla y la encía), **VO:** vía oral, **V:** vía vaginal, **SL:** sublingual (debajo de la lengua).

* Se pueden considerar dosis repetidas de misoprostol cuando sea necesario para lograr el éxito del proceso de aborto. Se debe tener precaución y juicio clínico para decidir la cantidad máxima de dosis de misoprostol en gestantes con incisión uterina previa. La rotura uterina es una complicación rara.

Tomado y adaptado de: Medical management of abortion. World Health Organization; 2018 y Lineamiento Técnico y Operativo de la Ruta Integral de la Atención en Salud Materno Perinatal, ministerio de salud y protección social, 2017.

Anticoncepción posterior

La anticoncepción puede iniciarse en el momento de la administración de la primera píldora para el manejo médico del aborto o después de la evaluación del éxito del tratamiento. Se deben cumplir los criterios médicos de elegibilidad (**tabla 2**) y garantizar los derechos humanos en la provisión de información y servicios anticonceptivos. (20)

Tabla 2. Criterios médicos de elegibilidad postaborto para métodos anticonceptivos.

Método anticonceptivo	Condición posaborto		
	Primer trimestre	Segundo trimestre	Posaborto séptico inmediato
Anticonceptivos orales combinados	1	1	1
Anticonceptivos inyectables combinados	1	1	1
Parche y anillo vaginal	1	1	1
Píldoras de solo progesterona	1	1	1
Inyectables de solo progestágeno	1	1	1
Implantes de solo progestágeno	1	1	1
Dispositivo intrauterino de cobre	1	2	4
DIU liberador de levonorgestrel	1	2	4
Condomes	1	1	1
Espermicida	1	1	1
Diafragma	1	1	1

* Definición de categorías: 1. no hay restricción para el uso del método anticonceptivo. 2. las ventajas de usar el método superan los riesgos teóricos o probados. 3. los riesgos teóricos o probados superan las ventajas de usar el método.

4. representa un riesgo inaceptable para la salud si se usa el método anticonceptivo

Tomado y adaptado de: Medical eligibility criteria for contraceptive use, WHO; 2015.

Conclusiones

La atención médica del aborto incluye el manejo de varias situaciones clínicas, incluido el aborto incompleto, el aborto retenido y la interrupción voluntaria del embarazo (IVE), así como la anticoncepción posterior.

La mifepristona y el misoprostol en combinación o el misoprostol solo, son los medicamentos generalmente utilizados para el manejo médico del aborto.

El personal de salud debe conocer y acoger las estadísticas, leyes y protocolos nacionales en la prevención y manejo del embarazo no deseado e interrupción voluntaria del embarazo. Es posible prevenir casi todos los casos de muerte o discapacidad a consecuencia de un aborto inseguro, mediante la educación sexual, el uso de métodos anticonceptivos eficaces, la práctica de abortos legales y seguros por profesionales capacitados, respeto por los derechos de las mujeres y la atención oportuna de las complicaciones.

Lecturas recomendadas

1. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Determinantes del Aborto Inseguro y Barreras de Acceso para la Atención de la Interrupción Voluntaria del Embarazo en Mujeres Colombianas. Ministerio de Salud y Protección Social, Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA). 2014
3. Penagos Velásquez Gloria, El aborto en Colombia un problema social, de salud pública y de salud de las mujeres. 2013. Disponible en línea: <https://www.medellin.gov.co/irj/go/km/docs/wpccontent/Sites/Subportal%20del%20Ciudadano/Salud/Secciones/Programas%20y%20Proyectos/Documentos/2013/Salud%20Sexual%20y%20Reproductiva/El%20Aborto%20en%20Colombia.pdf>
4. The WHO strategic approach to strengthening sexual and reproductive health policies and programmes. Geneva: World Health Organization; 2007. En línea: <https://www.k4health.org/sites/default/files/WHO%20Strategic%20approach.pdf>
5. Judith A. Soon, Dustin Costescu, Edith Guilbert. Medications Used in Evidence-Based Regimens for Medical Abortion: An Overview. J Obstet Gynaecol Can 2016; 1e10
6. Allen RH, Singh R, Society of Family Planning clinical guidelines pain control in surgical abortion part 1—local anesthesia and minimal sedation, Contraception (2018), <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.01.014>
7. Clinical practice handbook for safe abortion. Geneva: World Health Organization; 2014. En línea: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/clinical-practice-safe-abortion.
8. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(1):CD007223

9. The care of women requesting induced abortion: evidence-based clinical guideline No. 7, third edition. London: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists–RCOG Press; 2011. En Línea: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/abortion-guideline_web_1.pdf
10. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Medical Abortion, Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2016;38(4):366-389
11. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline. 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng126
12. Mortalidad materna (temprana). Periodo epidemiológico XI. Colombia, INS, 2019. www.ins.gov.co
13. Pop-Eleches, C. The Impact of an Abortion Ban on Socioeconomic Outcomes of Children: Evidence from Romania. Journal of Political Economy, 2011. 744-773.
14. Latt, S.M., Milner, A. & Kavanagh, A. Abortion laws reform may reduce maternal mortality: an ecological study in 162 countries. BMC Women's Health 19, 1 (2019) doi:10.1186/s12905-018-0705-y
15. Eve Espey, Amanda Dennis, Uta Landy. The importance of access to comprehensive reproductive health care, including abortion: a statement from women's health professional organizations. AJOG, 2019. En línea: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.008>
16. Jones BS, Weitz TA. Legal barriers to second-trimester abortion provision and public health consequences. Am J Public Health. 2009;99(4):623-30
17. Lineamiento técnico y operativo de la ruta integral de atención en salud materno perinatal. Ministerio de Salud y Protección Social. 2017.
18. Kulier R, Kapp N, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD002855
19. Induced abortion. ESHRE Capri Workshop Group. Human Reproduction, Vol.32, No.6 pp. 1160–1169, 2017
20. Medical eligibility criteria for contraceptive use, fifth edition. Geneva: World Health Organization; 2015. En línea: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5

Capítulo 14

Tratamiento farmacológico de la diabetes durante la gestación

Jader Gómez Gallego

Ginecólogo y obstetra del HUSVF y Clínica Prado
Docente del departamento de Ginecología y Obstetricia de la
Universidad de Antioquia

Introducción

La insulinoterapia se introdujo hace casi 100 años y probablemente es aún, uno de los hitos fundamentales en la atención del embarazo de una mujer diabética. Antes de su descubrimiento, se desaconsejaba el embarazo, por que se acompañaba de una alta probabilidad de mortalidad materna y fetal.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes explican que las tasas de mortalidad perinatal cuando se realiza una atención óptima se aproximen a las de la población sana. En gran medida esta mejoría obedece a las medidas clínicas para mejorar el control glucémico materno tanto antes de la concepción como durante la gestación.

Fisiología de la insulina durante la gestación

El embarazo normal se ha definido como un estado "diabetógeno", por el incremento progresivo de los niveles posprandiales de glucosa y la mayor respuesta a la insulina al final de la gestación.

El embarazo temprano es un tiempo de sensibilidad aumentada a la insulina y con más bajos niveles de glucosa (como consecuencia de las náuseas y la captación de glucosa por el feto). El principio de la gestación se podría considerar como un estado anabólico, debido al aumento en las reservas maternas de grasa y a la disminución en la concentración de los ácidos grasos libres, sobre todo entre las mujeres con un peso normal o con obesidad.

La mayoría de las mujeres con DM1 tendrán durante este período de tiempo unos requerimientos de insulina más bajos, y un riesgo aumentado de hipoglucemias. Dicha situación se revierte rápidamente aproximadamente a las 16 semanas de gestación, cuando se aumenta la resistencia a la insulina de manera exponencial (a 2 o 3 veces los requerimientos preprandiales).

Se ha descrito un aumento del 30 % en la producción hepática materna de glucosa en ayunas conforme avanza el embarazo. La sensibilidad tisular a la insulina depende del hígado y de los tejidos periféricos, sobre todo del músculo esquelético. Los requerimientos de insulina decrecen al final del tercer trimestre con el envejecimiento placentario; una rápida reducción de los requerimientos de insulina puede indicar el desarrollo de insuficiencia placentaria.

En pacientes con función pancreática normal, la producción de insulina es suficiente para cumplir con el reto de la resistencia fisiológica a la insulina que implica el embarazo, y para mantener los niveles normales de glucosa sanguínea; sin embargo, en pacientes con diabetes, si no se ajusta el tratamiento apropiadamente, ocurre hiperglucemia.

La diabetes complica el 6% - 9% de las gestaciones. La gran mayoría de los casos corresponden a diabetes mellitus gestacional (90%). La prevalencia global de todas las formas de diabetes durante la gestación se ha incrementado debido al incremento en la obesidad y al cambio en los criterios diagnósticos para la diabetes mellitus gestacional (DMG). La gran mayoría de los estudios enfatizan que la gravedad de la hiperglucemia es clínicamente importante con respecto a los riesgos maternos y fetales a corto y largo plazo.

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) está aumentando rápidamente en todos los grupos poblacionales. La Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) estima que la diabetes afecta a 415 millones de personas globalmente y proyecta un incremento a 642 millones de personas para el año 2040.

La hiperglucemia durante el embarazo (HIP, por sus siglas en inglés) es una condición médica muy común que comprende:

- Pacientes con diabetes mellitus pregestacional (DMP), responsable de < 5 % de los casos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2); y que normalmente preceden al embarazo.
- Pacientes con hiperglucemia detectada por primera vez durante la gestación, responsable de > 95% de los casos. Dependiendo de los niveles de la glucemia, la hiperglucemia detectada por primera vez durante la gestación, se puede clasificar como:

- Diabetes en el embarazo (DIP, por sus siglas en inglés). Se considera que la paciente tiene una diabetes manifiesta (DIP) si sus niveles de glucosa plasmática durante el embarazo están por encima de los umbrales considerados diagnósticos por la Organización Mundial de la Salud (OMS por sus siglas en inglés). Los cuales aparecen descritos más adelante en el texto como criterios estándar para el diagnóstico de diabetes.

Si la paciente no tiene cetoacidosis u otra evidencia que sugiera una DM1, los casos se asumen como DM2. Algunos de ellos, sin embargo, pueden ser secundarios a otras patologías como la enfermedad pancreática, por ejemplo; o de causa monogénica llamada de manera colectiva *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY, por sus siglas en inglés).

- Diabetes mellitus gestacional (DMG). Por muchos años la DMG ha sido definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, que se reconoce por primera vez durante la gestación sin considerar el grado de hiperglucemia.

Esta definición facilita una estrategia uniforme para la detección y clasificación. *La American Diabetes Association* (ADA, por sus siglas en inglés) en el consenso publicado este año, considera que esta definición tiene serias limitaciones. Menciona que muchos, quizás la mayoría de los casos de DMG representan hiperglucemia preexistente que se detecta por la tamización rutinaria realizada durante la gestación (y que no se realiza de manera extendida a las mujeres en edad reproductiva no gestantes).

La razón fundamental para dar tratamiento a las pacientes con HIP es prevenir o reducir las complicaciones maternas, fetales y neonatales. En pacientes con DMP, la hiperglucemia no controlada al momento de la concepción y la embriogénesis, puede llevarlas a altas tasas de aborto y malformaciones congénitas mayores; y en etapas más avanzadas de la gestación, al desarrollo de macrosomía fetal, trabajo de parto prematuro, parto obstruido, distocia de hombros y cesárea.

La principal meta del tratamiento de la diabetes durante el embarazo es minimizar los eventos adversos maternos y fetales relacionados con la hiperglucemia; y para la HIP es lograr, y mantener la normo glucemia. El tratamiento debe ser suficientemente intenso para evitar la hiperglucemia pre y posprandial, pero evitando el desarrollo de hipoglucemia. Se debe garantizar el control metabólico para prevenir la ocurrencia o progresión de la diabetes y sus complicaciones en la madre, además, para asegurar la sobrevida y el desarrollo y crecimiento normales en el feto.

Las epidemias en curso de obesidad y diabetes han llevado a que haya más mujeres en edad reproductiva con DM2, y a un aumento en el número de gestantes con DM2 con embarazos tempranos que no tienen diagnóstico preconcepcional de dicha patología; por lo tanto, parece razonable tamizar a las mujeres con factores de riesgo para DM2 en su visita inicial del control prenatal, usando los criterios diagnósticos estándar. La ADA recomienda hacerlo en todas aquellas pacientes que cumplan los siguientes criterios:

1. Que tengan sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal ≥ 25 kg/m²) con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - a. Antecedente familiar de diabetes en primer grado de consanguinidad.
 - b. Pertenezcan a raza de alto riesgo (afroamericanos, latinos, nativos americanos, islas del pacífico).
 - c. Que tengan antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg) o que reciban tratamiento para hipertensión.
 - d. Que tengan niveles de HDL colesterol < 35 mg/dL y/o niveles de triglicéridos > 250 mg/dL.
 - e. Que tengan síndrome de ovario poliquístico.
 - f. Inactividad física.
 - g. Que tengan otras condiciones clínicas asociadas con insulino resistencia (obesidad mórbida, acantosis nigricans).

2. Pacientes con prediabetes (A1c $\geq 5,7\%$, inadecuada tolerancia a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés) o inadecuada glucemia de ayuno (IFG, por sus siglas en inglés) deberían tamizarse anualmente.

3. Pacientes que tengan antecedente de DMG (deben tener tamización permanente al menos cada 3 años).

Los criterios estándar para el diagnóstico de diabetes son:

1. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Ayuno se define como la no ingestión calórica por al menos durante 8 horas, o
2. Glucosa plasmática 2 horas pos prueba de tolerancia oral con una carga de glucosa de 75 g: ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), o

3. A1C V 6,5 % (48 mmol/mol), o
4. En una paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

En la ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere el resultado de dos pruebas anormales tomadas de la misma muestra o en dos muestras separadas de la misma prueba. Las pacientes que se diagnostican como diabéticas por los criterios estándar, se deben clasificar como diabetes que complica al embarazo (la mayoría DM2 y raramente DM1).

Farmacoterapia

Insulina

Los requerimientos diarios de insulina varían conforme avanza la gestación. Los estudios observacionales han demostrado que, después de un aumento en el primer trimestre temprano en los requerimientos de insulina (entre las 3-7 semanas de gestación), hay a menudo una disminución significativa en el primer trimestre tardío y el segundo trimestre temprano (entre las semanas 7-15 de gestación), seguido por un aumento durante el resto de la gestación especialmente entre las semanas 28-32). Luego hay una estabilización o incluso una pequeña disminución al final del tercer trimestre.

Durante el embarazo temprano, los cambios en los requerimientos de insulina reflejan la disminución en la ingesta calórica en pacientes con náuseas y vómitos, los cambios relacionados con el embarazo en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, así como también los esfuerzos de la paciente y del médico por mejorar el control glucémico.

Durante el segundo y el tercer trimestres, la captación de glucosa por el feto y la placenta disminuyen los niveles de glucosa en ayunas, mientras las hormonas placentarias diabotogénicas incrementan la resistencia a la insulina y promueven la hiperglucemia posprandial.

Tipos de Insulina. El uso de preparaciones de insulina con baja antigenicidad minimiza el transporte transplacentario de

complejos anticuerpos anti insulina - insulina metabólicamente activos. A este respecto, vale la pena señalar que la insulina humana es la menos inmunogénica de las preparaciones que se encuentran comercialmente disponibles.

Actualmente contamos con los siguientes tipos de insulina:

Insulinas de acción rápida y corta acción. Los tres análogos de la insulina de acción rápida (Lispro, Aspártica, Glulisine) son comparables en inmunogenicidad a la insulina humana regular de corta acción; pero se administran de manera subcutánea. Únicamente las insulinas Lispro y Aspártica se han investigado durante la gestación y han demostrado tener un perfil de seguridad aceptable, mínimo paso a través de la placenta y sin evidencia de teratogenicidad. Estos dos análogos de insulina también reducen los riesgos de hiperglucemia e hipoglucemia posprandial retardada, cuando se comparan con la insulina humana regular.

Insulinas de acción intermedia. Hay guías que prefieren el uso de insulina NPH durante el embarazo. Su seguridad y efectividad durante la gestación están soportados por numerosos estudios observacionales publicados durante décadas. Sus dosis pueden ser ajustadas con frecuencia y en respuesta a las variables de la ingestión calórica y de la sensibilidad a la insulina durante la gestación.

- NPH: se presenta en una suspensión turbia de pH neutro con protamina en amortiguador de fosfato.

Los análogos de la insulina de larga acción. Detemir y Glargina, no han sido estudiadas en extenso por estudios aleatorizados durante la gestación. Una desventaja de este tipo de análogos es que su actividad permanece constante durante 24 horas, y este nivel de actividad puede no ser óptimo para cubrir las necesidades basales durante el día o la noche. Se presentan como soluciones claras y para aplicación subcutánea; la insulina Glargina tiene pH ácido y la insulina Detemir tiene pH neutro.

- Detemir: por ser de acción larga esta sujeta a limitaciones para su titulación durante el curso de un período de 24 horas. En el año 2012 la Federal Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) la reclasificó como un medicamento categoría B durante la gestación; y por tanto su uso se considera seguro, eficaz y con mínimo o nulo paso transplacentario.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

- Glargina: su paso transplacentario es probablemente mínimo o ausente. No hay estudios aleatorizados controlados con su uso durante el embarazo. Sin embargo, hay datos de estudios observacionales que indican que no tiene efectos adversos sobre el embarazo o sobre la salud del recién nacido.

Una de las principales preocupaciones con su uso, es su incrementada afinidad (6,5 veces) por el receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1R, por sus siglas en inglés); teóricamente por este mecanismo tiene el potencial de promover el crecimiento de los tejidos fetales y de acelerar la retinopatía materna.

- Degludec: es un análogo de insulina de acción larga que entró en el mercado europeo en el año 2013. Las pacientes no gestantes con DM1 tratadas con Degludec, tienen tasas más bajas de hipoglucemia y una mayor reducción en los niveles de glucemia en ayunas comparados con Glargina y Detemir. Su seguridad y eficacia durante la gestación no han sido estudiadas.

Se recomienda aplicarla una o dos veces al día para lograr un estado basal de equilibrio. Tiene una vida media de > 25 horas, el inicio de acción ocurre en 30-90 min y su duración de acción excede las 42 horas. Puede causar hipoglucemia materna grave en los primeros días posparto, debido a la caída abrupta en los requerimientos de insulina en dicho período.

Sin embargo, el Degludec ha sido usado como una formulación fuera de contexto durante la gestación, por pacientes que escogieron continuar con su prescripción preconcepcional. En los reportes de casos de mujeres con DM1 tratadas con insulina Degludec, ninguno de los recién nacidos tuvo malformaciones congénitas.

Cuando aconsejamos a una mujer gestante en su primer trimestre, y que usa insulina Degludec, las opciones son: cambiarla por otra insulina de larga acción que sea aceptada para su uso durante el embarazo, con el riesgo de tener alteraciones en el control glucémico por al menos una o dos semanas; o continuar el tratamiento con Degludec en una dosis diaria.

Hay pequeños estudios de cohorte que reportan resultados similares de la gestación con Degludec y Glargina, y que sugieren que las pacientes que las usan de manera preconcepcional, lo pueden continuar durante el embarazo.

Debemos esperar los resultados del estudio EXPECT (estudio multicéntrico aleatorizado controlado) en mujeres gestantes con DM1 que compara, la seguridad y eficacia de la insulina Degludec con la insulina Detemir, ambas combinadas con la insulina Aspártica (análogo de Insulina de acción rápida).

Farmacocinética de las preparaciones de insulina más comúnmente usadas.

Las preparaciones comerciales de insulina difieren con respecto al tiempo, inicio y duración de su actividad biológica. En la **tabla 1** se resumen algunos de dichos aspectos:

Tabla 1. Farmacocinética de las preparaciones de insulina más comunes.

Tipo de Insulina	Tiempo de presentación de la acción	Efecto Pico	Duración aproximada de la acción*	Categoría de la FDA para su uso en el embarazo
Lispro, Aspártica, Glulisine	3-15 min	45-75 min	2-4 horas	B: Aspártica, Lispro C: Glulisine
Regular	30 min	2-4 horas	5-8 horas	B

Tabla 1. Continúa en la siguiente página.

Tipo de Insulina	Tiempo de presentación de la acción	Efecto Pico	Duración aproximada de la acción*	Categoría de la FDA para su uso en el embarazo
NPH	2 horas	4-12 horas	8-18 horas (duración usual: 12 horas)	B
Glargina	2 horas	No pico	20- >24 horas	C
Detemir	2 horas	3-9 horas	6-24 horas**	B
NPL	2 horas	6 horas	15 horas	
Degludec	2 horas	No pico	40 horas	C

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

NPL: Neutral Protamine Lispro

*La acción para disminuir la glucosa puede variar considerablemente entre individuos o en el mismo individuo

** La duración de acción es dosis dependiente. En dosis más altas (≥ 0.8 U/kg) la duración promedio de la acción es más larga y menos variable (22-23 horas)

Uso de la insulina en pacientes gestantes con DMP. La insulina permanece como el medicamento preferido para el tratamiento de las pacientes con DMP y varias sociedades médicas lo avalan como el tratamiento de primera línea en DMG. Las decisiones con respecto al tipo de insulina, el tiempo de administración y la frecuencia de las dosis se fundamentan en los patrones glucémicos individuales. La meta de la terapia insulínica exógena es simular el perfil fisiológico que tiene la insulina en respuesta al consumo de los alimentos, y a las demandas metabólicas para lograr y mantener la euglucemia.

La meta del tratamiento con insulina de la DMP es lograr niveles de glucosa capilar entre 70 mg/dL y 110 mg/dL sin que la paciente presente hipoglucemia.

En pacientes con DM1 se aconseja dar una insulina basal (que puede ser de acción intermedia o larga), para suprimir la gluconeogénesis hepática en el estado de ayuno. Para este propósito se usa de manera muy frecuente la insulina NPH. Una alternativa es el análogo de acción intermedia Detemir (Levemir), con el cual se obtienen resultados similares sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

No se recomienda como tratamiento de primera línea el inicio de insulina Glargina (Lantus), pero si la paciente ya la estaba usando desde antes, la puede continuar como una insulina basal de una sola aplicación diaria.

Se necesita además con frecuencia, la dosificación con bolos de análogos de insulina de acción corta antes de las comidas, para simular la secreción de insulina prandial. Tanto la insulina Lispro (Humalog) como la insulina Aspártica (Novolog), son seguras para su uso durante la gestación; con ambas se ha demostrado un mejor control de la glucemia posprandial que con la insulina regular.

Son esquemas aceptables para el manejo. Regímenes de inyecciones múltiples diarias y la infusión subcutánea continua. El tratamiento se debe individualizar para optimizar el control glucémico, ya que no hay estudios aleatorizados que demuestren cual es el esquema de múltiples dosis óptimo.

Dosificación de la insulina:

- Esquema de múltiples inyecciones diarias: tres o cuatro inyecciones diarias para pacientes con DM1. Los requerimientos de insulina durante el primer trimestre son similares a aquellos previos al embarazo; se basan en el peso y varían con la edad gestacional. La dosificación se puede ajustar continuamente según los resultados del auto monitoreo y de los valores de la hemoglobina glicada (HbA1c).

Según el trimestre de la gestación, los requerimientos de insulina total al día en las gestantes con DM1 son:

- 0,7 UI/kg en el primero
- 0,8 UI/kg: entre las 13 – 28 semanas de gestación.
- 0,9 UI/kg: entre las 29 – 34 semanas de gestación.
- 1,0 UI/kg: entre las 35 semanas y el término de la gestación.
- Las pacientes con obesidad mórbida pueden necesitar dosis iniciales entre 1,5 – 2,0 UI/kg para superar la resistencia a la insulina propia de su condición.

Aproximadamente el 50 % de la dosis total se administra como insulina de acción rápida (ejemplo: Lispro o Aspártica) antes de cada comida; y el otro 50% se administra como una insulina de acción intermedia (NPH) dos veces al día. Para la mayoría de las gestantes, cada dosis antes de comidas corresponde aproximadamente con 0,15 veces su peso en kilos.

La dosis basal se calcula como 0,45 veces el peso de la paciente en kilos, repartida en 2 dosis iguales de insulina NPH (am: antes del desayuno y pm: antes de la cena o al acostarse – lo que funcione mejor para evitar la hipoglucemia nocturna).

En pacientes con DM2 los requerimientos de insulina en el primer trimestre son similares a las no gestantes, pero luego los requerimientos se aumentan. Durante la segunda mitad de la gestación, los requerimientos de insulina se incrementan desproporcionadamente cuando se comparan con mujeres con DM1. Se ha descrito por ejemplo, que las dosis de insulina en el tercer trimestre fueron de 1,6 UI/kg/día en DM2 comparado con 1,2 UI/kg/día en DM1.

La insulina es el medicamento preferido para el tratamiento de las pacientes gestantes con DM2, debido a que no cruza la placenta y a que los medicamentos orales son generalmente insuficientes para superar la resistencia a la insulina que tienen estas pacientes.

Las pacientes deberían idealmente recibir un esquema de tratamiento basal/bolos, en el cual < 50 % de la dosis total diaria debe ser dada como insulina basal, y > 50 % como insulina prandial adaptada a la hora y el tamaño de la comida. Durante el primer trimestre de la gestación (al igual que las pacientes con DM1), las pacientes pueden necesitar menos insulina.

En el segundo trimestre, hay un rápido aumento de la resistencia a la insulina que hará necesario titularla con periodicidad de dos veces a la semana o semanal, para mantener las metas del control glucémico. Al final del tercer trimestre puede haber una nivelación o una pequeña disminución en los requerimientos de la insulina.

Aunque el control glucémico se puede lograr más fácil en pacientes gestantes con DM2 que en las DM1; en las pacientes con DM2 los requerimientos relativos de insulina son muchos más altos durante la gestación y caen dramáticamente después del parto. La sensibilidad a la insulina se incrementa con el parto (se presenta el alumbramiento placentario) y retorna a los niveles pregestacionales en la primera y segunda semanas posparto.

La mayoría de las pacientes con DM2 pueden suspender el tratamiento insulínico en el período posnatal inmediato. Hay que poner especial cuidado en las pacientes que continúan el uso de insulina en el posparto, para evitar el desarrollo de hipoglucemias, ya que tienen factores precipitantes como la lactancia materna y patrones erráticos de sueño y alimentación.

- Infusión de insulina subcutánea continua:

Los metanálisis de los estudios aleatorizados y los estudios de cohortes no han demostrado una clara mejoría de los resultados maternos o fetales con su uso. Hay riesgo de cetoacidosis diabética por desconexión accidental del catéter; y, además, mayor ganancia de peso durante la gestación. Hay, por tanto, inadecuada evidencia para recomendar su uso sobre el esquema de múltiples dosis.

En general si la gestante lo venía usando con efectividad antes de la gestación, no hay necesidad de discontinuarlo. Aún las pacientes con buen control glucémico pueden esperar un aumento de tres veces en los requerimientos de insulina desde la preconcepción hasta la semana 36 de gestación.

Muchos expertos no inician esta forma de tratamiento durante la gestación, ya que no ha demostrado proveer resultados superiores sobre otras formas de tratamiento, además, los catéteres son difíciles de manejar con el abdomen grávido y tienen alto costo.

Implicaciones de la disminución en los requerimientos de insulina. Los requerimientos de insulina caen algunas veces, después de la semana 35 de gestación, esto se observa más a menudo en pacientes con DM1 que en mujeres con DMG o DM2 o en mujeres con DM1 de larga duración. Si se presenta una caída en las dosis de insulina mayor del 5 % - 10 %, se debe evaluar el bienestar fetal y buscar condiciones médicas u otros factores que puedan explicar la caída.

Una disminución de los requerimientos de insulina ≥ 15 %, está asociada de una manera débil con insuficiencia placentaria y con condiciones maternas como disminución de la ingestión alimentaria o presencia de vómitos. Si se confirma el bienestar fetal, dicha caída en los requerimientos de insulina no se relaciona con resultados adversos fetales y no constituye una indicación para el nacimiento.

Se han reportado caídas de hasta un 30 % en los requerimientos de insulina con buenos resultados del embarazo. La necesidad reducida de insulina puede estar relacionada con el incremento en las demandas del feto por la glucosa de la madre, aumento en la sensibilidad de la paciente a la insulina en estados de ayuno, y a una disminución en los niveles séricos de la somatomamotropina coriónica humana (lactógeno placentario) que se ha observado en pacientes con DMG.

Hipoglucemiantes orales

El uso de los hipoglucemiantes orales para el tratamiento de las pacientes gestantes con DM2, permanece controvertido debido a que estos medicamentos cruzan la barrera placentaria y carecen de estudios adecuados de su perfil de seguridad a largo plazo.

La ADA aconseja discontinuar este tipo de medicamentos antes de la gestación, pero advierte que no es conveniente hacerlo durante el primer trimestre, porque se puede alterar el control metabólico. Recomienda el inicio de insulina tan pronto como sea posible, ya que hay preocupación con respecto a que los anti hiperglucemiantes orales provean un adecuado control glucémico durante toda la gestación, y por las implicaciones que tiene el hecho de que presenten paso transplacentario causando efectos potenciales fetales y neonatales.

La ADA considera que la insulina es el medicamento de elección para el tratamiento de la DMP durante la gestación. El American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG, por sus siglas en inglés), también recomienda el tratamiento insulínico y manifiesta que el uso de los medicamentos orales para el control de la DM2 durante la gestación, se debe limitar e individualizar hasta que haya más datos sobre su seguridad y eficacia.

Los metaanálisis, no han encontrado evidencia de un riesgo aumentado de malformaciones fetales mayores cuando se da Metformina durante el primer trimestre de la gestación. Las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, por sus siglas en inglés), mencionan que la Metformina puede ser usada en mujeres con DMP de manera adjunta o como una alternativa a la insulina.

Una revisión sistemática y los metaanálisis de estudios aleatorizados que comparan el uso de Gliburide, Metformina e insulina en pacientes con DMG, han presentado una convincente evidencia, que el Gliburide funcionó menos bien que Metformina o insulina, con tasas más altas de macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal.

La mayoría de las pacientes gestantes con DM2 toman hipoglucemiantes orales antes de la gestación. La Metformina y el Gliburide son los dos únicos medicamentos orales, considerados seguros para su uso durante el embarazo. Se usan como alternativa de tratamiento en las pacientes que rehúsan el uso de la insulina. El uso de Metformina en mujeres gestantes con DM2, ha sido evaluado en unos pocos y pequeños estudios observacionales y aleatorizados. La monoterapia con Metformina en pacientes con diabetes manifiesta, puede no lograr el control glucémico; pero se puede considerar su uso concomitante en pacientes con altos requerimientos de insulina, o en aquellas que muestran una rápida ganancia de peso.

Se recomienda como el tratamiento de primera línea en pacientes no gestantes con DM2. Actúa sobre el metabolismo mitocondrial y reduce las vías celulares de la gluconeogénesis hepática. Mejora la sensibilidad a la insulina particularmente en el hígado, sin ganancia de peso excesiva o hipoglucemia significativa. Aunque mejora la resistencia a la insulina, actúa primariamente a nivel hepático, mientras que el incremento de la resistencia a la insulina durante la gestación es principalmente periférico.

Parece haber una asociación biológica plausible entre el uso de la Metformina y la disminución del riesgo de trastornos hipertensivos durante la gestación. La Metformina disminuye la secreción in vitro desde los tejidos humanos de fms-like tyrosine kinasa 1 soluble y endoglina, y también mejora la disfunción endotelial, produciendo vasodilatación y angiogénesis.

Cruza libremente la placenta, pero no parece haber riesgos para el feto asociados con su uso. Cuando se usa durante el primer trimestre de la gestación, se asocia con un riesgo bajo de aborto y no aumenta la incidencia de malformaciones fetales. Su uso en mujeres obesas no diabéticas reduce el riesgo de preeclampsia y macrosomía fetal. Estos beneficios no se han demostrado en mujeres con DMP.

Pero a pesar de estas ventajas, hay también varias preocupaciones con su uso en DMG como: el inadecuado control glucémico, que hace necesario el uso de insulina en aproximadamente la mitad de las mujeres tratadas, y su extenso paso transplacentario al feto con su efecto a largo plazo.

Tanto el Gliburide como la Metformina, fallan en el control de la diabetes con más probabilidad en las pacientes de mayor edad, con glucemia de ayuno más altas, y con diagnóstico temprano de DMG. Según el último protocolo de la ADA, el Gliburide y la Metformina fallaron para proveer adecuado control glucémico en 23 % y 25 % - 28 % respectivamente de las pacientes con DMG que los recibieron para su tratamiento.

La depuración de la Metformina está aumentada durante la gestación.

Tratamiento farmacológico de la dmg

Alrededor del 70 % - 85 % de las pacientes con DMG se controlan con dieta y ejercicio solamente, y el resto, necesitarán el inicio de tratamiento farmacológico para lograr el control metabólico. Se recomienda el inicio de los medicamentos cuando más del 30 % de las dextrometrías están alteradas (según recomendación de expertos):

- Dextrometría en ayunas > 95 mg/dL (5,3 mmol/L)
- Dextrometría 1 hora posprandial > 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
- Dextrometría 2 horas posprandial > 120 mg/dL (6,7 mmol/L)

Hay dos opciones farmacológicas para su tratamiento: la insulina (y algunos de sus análogos) y medicamentos antihiperoglucemiantes. Algunos expertos recomiendan que el tratamiento de elección es la insulina y dejan a los medicamentos antihiperoglucemiantes orales para pacientes que no logran el control metabólico con la dieta, o que no aceptan el tratamiento con insulina, o que, aunque se apliquen insulina no son capaces de cumplir las recomendaciones para su uso adecuado.

Las revisiones sistemáticas de la literatura han descrito que ambas aproximaciones pueden ser efectivas. Aunque hay una tendencia a la hipoglucemia con el uso de insulina; y algunas mujeres con los medicamentos orales necesitan suplementarse con insulina para lograr y mantener la euglucemia.

La insulina es la primera línea de tratamiento recomendada en países como Estados Unidos (E.U) y Canadá; mientras la terapia oral es la primera línea de tratamiento en el Reino Unido (a menos que las glucemias estén marcadamente elevadas). La insulina se administra en inyecciones múltiples diarias, aunque la infusión subcutánea continua, puede ser una alternativa potencial. Hay evidencia creciente que sugiere que los análogos de la insulina (de corta y de larga acción) son alternativas seguras a la insulina humana.

El ACOG y la ADA recomiendan el uso de insulina para el tratamiento de la DMG, pero han aprobado el uso de los medicamentos antihiperoglucemiantes orales: Metformina y Gliburide. En los EU tales medicamentos no han sido aprobados para el tratamiento de la DMG por la FDA.

El ACOG recomienda el uso de Metformina sobre el Gliburide en pacientes con DMG, que no desean usar insulina o en aquellas que el personal de salud piensa que no la van a usar de manera segura.

La sociedad de medicina materno fetal de Estados Unidos (SMFM, por sus siglas en inglés), recomienda que las pacientes con DMG en quienes no se controla la hiperglucemia de manera adecuada con la dieta, inicien Metformina como una alternativa de tratamiento de primera línea.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda el uso de los medicamentos antihiperoglucemiantes orales como tratamiento de primera línea en pacientes con DMG, que tienen glucemias en ayunas bajas y recomienda usar la insulina en pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico de DMG antes de las 20 semanas de gestación, las que necesitan tratamiento farmacológico para el control glucémico y que tengan más de 30 semanas, las que tengan glucemia de ayuno mayor de 110 mg/dL (6,1 mmol/L), glucemia 1 hora posprandial > 140 mg/dL (7,8 mmol/L) o con ganancia de peso durante la gestación mayor de 12 kg.

Insulina

Los estudios de Bonomo M et al y Rossi Gabriele et al, sugieren prescribir insulina a un subgrupo de mujeres con evidencia indirecta de hiperinsulinemia fetal (aquellas que tienen en la ecografía gestacional una circunferencia abdominal fetal > del percentil 75 durante el inicio del tercer trimestre), como una estrategia que permite el tratamiento específico de las pacientes con el mayor riesgo de tener un bebé con macrosomía.

No es necesario hospitalizar a las pacientes para iniciar el tratamiento insulínico, un principio útil es iniciar con el esquema insulínico más simple, e ir aumentando la complejidad según las necesidades individuales. Los ajustes del esquema insulínico se pueden hacer de acuerdo con el perfil de las dextrometrías de cada paciente. Se sugieren las siguientes opciones:

- Si la paciente presenta hiperglucemia de ayuno: iniciar insulina NPH en dosis de 0,2 UI/kg de peso, aplicada a las 22 horas.

- Si la paciente presenta hiperglucemias posprandiales: iniciar análogos de insulina (Aspártica o Lispro) antes de las comidas, en dosis de 1,5 UI por 10 g de carbohidratos en el desayuno y 1 UI por 10 g de carbohidratos en el almuerzo y la cena.

- Si la paciente presenta hiperglucemias, tanto en ayunas como posprandiales, iniciar un esquema insulínico intensivo; usando las mismas dosis por trimestre ya descritas en este artículo.

La dosis de insulina se divide de la siguiente manera: 50% como insulina de acción intermedia (NPH), dada en dos dosis iguales antes del desayuno y antes de acostarse; y el otro 50 % como insulina de acción rápida dividida en tres dosis preprandiales.

Hipoglucemiantes orales

La Metformina y la Glibenclamida (conocida como Gliburide en los E.U y Canadá), son los únicos medicamentos orales recomendados para el tratamiento de la DMG. En el estudio de Rowan Janet et al: Metformin in Gestational (MiG, por sus siglas en inglés), el estudio aleatorizado más grande que evalúa el uso de Metformina en la gestación, no hubo diferencias en la tasa de complicaciones perinatales (32 % vs 32,2 %) o eventos adversos cuando se compararon los grupos tratados con Metformina e insulina. Sin embargo, el 46 % de las pacientes aleatorizadas al grupo de Metformina necesitaron el inicio de insulina para lograr las metas del control glucémico.

En el estudio de Sénat Marie Victoire et al el tratamiento con Glibenclamida y con insulina demostró resultados perinatales fetales y maternos similares. En este caso, sólo el 4 % de las pacientes tratadas con Glibenclamida necesitaron el inicio de terapia con insulina para mantener niveles aceptables de glucemia.

Una revisión de Cochrane evaluó el papel de los tratamientos orales para el control de la DMG en 11 estudios aleatorizados, y concluyó que hay evidencia insuficiente para sacar una conclusión informada con respecto a los beneficios de una terapia con respecto a la otra.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



Se desconocen los impactos a largo plazo de la exposición intrauterina a la Metformina y a la Glibenclamida. Mientras la Glibenclamida parece cruzar la placenta en bajas concentraciones y podría alterar la expresión del transportador placentario de la glucosa, llevando potencialmente a un aumento en la producción de Insulina fetal y fatiga de las células beta a largo plazo, la Metformina cruza rápidamente la placenta y alcanza concentraciones plasmáticas maternas y fetales similares.

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones para el tratamiento de la DMG.

	Insulina	Medicamentos orales
ACOG	Primera línea de tratamiento	Metformina y Gliburide en pacientes que declinan el uso de la insulina o en pacientes que los clínicos creen no la usarán de manera segura
ADA	Primera línea de tratamiento	Metformina y Gliburide en pacientes que declinan el uso de la insulina o en pacientes que los clínicos creen no la usarán de manera segura
Sociedad Endocrino	Detemir Lispro y Aspártica sobre la Cristalina	Gliburide (Glibenclamida) si la glucemia no se controla después de 1 semana con dieta Metformina como segunda opción en pacientes que rehúsan la insulina y el Gliburide
POGI	En esquema de múltiples inyecciones	No recomendados
PERKENI	La única terapia recomendada	Metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA: American Diabetes Association
POGI: Indonesian Association of Obstetricians and Gynecologist
PERKENI: Indonesian society of Endocrinology

- **Gliburide:** Es una sulfonilurea que estimula la secreción de insulina. Es la más comúnmente usada durante la gestación. Los estudios sugieren que tiene un mínimo paso transplacentario y, por tanto, se presume es segura para el feto. Tiene una depuración incrementada debido a su biotransformación, por lo que se necesitan dosis más altas o más frecuentes. Se recomienda el inicio del medicamento en dosis de 2.5 a 5 mg diarios; y se puede aumentar de acuerdo a las necesidades hasta un máximo de 20 mg/día. Puede ser necesario dar 2 dosis al día para mantener la euglucemia.

En pequeños estudios de cohorte en mujeres con DMG, se ha encontrado que se logra un control metabólico óptimo de la glucosa sérica cuando se compara con la insulina y sin evidencias de complicaciones maternas o neonatales. Sin embargo, las concentraciones en plasma tomado del cordón umbilical son el 70 % de los niveles séricos maternos y por lo tanto, su uso está asociado con una mayor incidencia de macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal que cuando se usa Metformina o insulina.

Las concentraciones de Gliburide se aumentan dentro de los 30-60 minutos de su ingestión, logran un pico en 2-3 horas y retornan a la línea de base a las 8 horas. Por lo cual, el efecto óptimo se logra dando el medicamento 30-60 minutos antes de las comidas. Igualmente se recomienda administrarlo con más frecuencia: 3 veces al día

- **Metformina:** es un fármaco que reduce la glucemia sobre todo por sus acciones en el hígado, músculo y tejido adiposo. Tiene una semivida de 1,5-3 horas, no se une con proteínas plasmáticas ni se metaboliza; se elimina sin cambios por vía renal.

Las pacientes con nefropatía crónica (creatinina sérica > 1,4 mg/dL) no deben recibir este medicamento por la incapacidad que tienen para excretarlo, llevando a que alcance concentraciones altas en sangre y tejidos, que estimulará la producción excesiva de ácido láctico.

La dosificación recomendada es tomar 500 mg tres veces al día con las comidas, o una tableta de 850 mg o 1.000 mg dos veces al día con el desayuno y la comida (se observa poco beneficio con una dosis total > 2.000 mg/día).

Los efectos secundarios más frecuentes con su uso son los digestivos: anorexia, náusea, vómito, molestia abdominal, diarrea; ocurren en hasta el 20 % de las pacientes, se relacionan con la dosis, y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento.

En dosis terapéuticas no causa hipoglucemia, por lo que se describe como un medicamento “normoglucémico” o “antihiper glucémico” en vez de hipoglucemiante oral.

Lecturas recomendadas

1. Napoli Angela. Insulin Therapy and Diabetic Pregnancy. American Journal of Therapeutics; 2.019: 1-15
2. Toledano Yoel, Hadar Eran et al. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy – The new insulins. Diabetes Research and Clinical Practice; 2.018: 145: 59-66
3. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes; 2.020. Diabetes Care. Vol 43; supplement 1: S14-31; S183-192
4. Greene Michael F; Nathan David M; et al. Pregestational (preexisting) diabetes mellitus: Glycemic control during pregnancy. UpToDate 2.020
5. Durnwald Celeste; Nathan David M; et al. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. UpToDate 2.020

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

6. McCance David R; Casey Claire. Type 1 Diabetes in pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2.019; 48: 495-509
7. Feghali Maisa N; Scifres Christina M. Novel therapies for diabetes mellitus in pregnancy. *British Medical Journal* 2.018; 362: 1-14
8. Sugrue Ronan; Zera Chloe. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2.018; 45: 315-331
9. Etomi Oseme; Banerjee Anita. The management of pre-existing (type 1 and type 2) diabetes mellitus in pregnancy. *Medicine* 2.018; 46:12: 732-737
10. Kapur Anil; McIntyre Harold David; et al. Type 2 Diabetes in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2.019; 48:511-531
11. Bougherara L; Hanssens S. et al. Diabetes gestacional. *EMC – Ginecología y Obstetricia* 2.018; Vol 54: 1-11
12. Johns Emma C; Denison Fiona C. et al. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2.018; Vol 29, No 11: 743-754
13. Denney Jeffrey M; Quinn Kristen H. Gestational Diabetes. *Underpinning Principles, Surveillance, and Management. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2.018: 45: 299-314
14. Feghali Maisa N; Umans Jason G. Et al. Drugs to Control Diabetes During Pregnancy. *Clinics of Perinatology* 2.019: 46: 257-272
15. Patti Angelo María; Giglio Rosaria Vincenza. Et al. Advances in pharmacological treatment of type 1 diabetes during pregnancy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2.019. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1593372>: pags:1-7.
16. Ringholm Lene; Damm Peter. Et al. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus:modern management. *Nature Reviews Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0197-3>.
17. Bonomo M et al; Cetin I Et al. Flexible treatment of Gestational Diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2.004: 30: 237-243.
18. Rossi Gabriele; Somigliana Edgardo Et al. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2.000; 79: 649-654.
19. Rowan Janet A Et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2.008; 358 (19): 2003-2015
20. Sénat Marie Victoire Et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin Perinatal Complications Among women With Gestational Diabetes. *A Randomized Clinical Trial. JAMA* 2.018; 319 (17): 1773-1780

Capítulo 15

Sepsis puerperal: de la prevención al tratamiento

Leidy Lorena Sánchez Sánchez
Especialista en Ginecología
Universidad de Antioquia

Carlos Felipe Durán Méndez
Residentes Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

Introducción

La sepsis es una de las principales causas morbilidad y mortalidad materna en el mundo y es también, una de las causas potencialmente prevenible que debe ser considerada una emergencia médica.

En el Reino Unido, la sepsis causa un cuarto del total de muertes maternas y en 63% de estos casos se encontró, un cuidado subestándar, dado por retraso en el reconocimiento o el manejo de la entidad, principalmente en las unidades de atención obstétrica. En Estados Unidos en la evaluación nacional de pacientes hospitalizados, de 2001 a 2010, se encontró un incremento del 9,1% anual en las muertes maternas relacionadas a sepsis y sepsis grave. (1)

Para 2019 en Colombia, a la semana epidemiológica 48, la sepsis relacionada con el embarazo causó el 4% del total de muertes y 2,5% de las muertes por abortos complicados. En Antioquia, la sepsis de origen obstétrico en 2018 causó la muerte de 4,7% de las muertes maternas, y a diferencia de la mortalidad por sepsis no obstétrica, la razón de mortalidad por 100.000 nacidos vivos no se ha modificado de manera significativa en los análisis realizados desde 2004, encontrándose subvaloración del cuadro clínico de las pacientes y retrasos en el inicio del manejo antibiótico. (2)

Sepsis puerperal

Se define como la sepsis relacionada a la infección del tracto genital que ocurre en cualquier momento entre inicio de ruptura de membranas, parto o aborto y 42 días posparto, con presencia de fiebre (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) con una duración de 24 horas y signos de infección pélvica. (3) A su vez, para el enfoque etiológico y manejo antibiótico, algunos textos diferencian la fiebre intraparto, definida como la temperatura oral $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ en 2 ocasiones separadas por 4 - 6 horas presente durante el trabajo de parto y/o primeras 24 horas posparto, de la fiebre puerperal que es aquella que excluye dichas 24 horas.

La presente revisión aborda las principales causas de sepsis puerperal, pero excluye la coriamnionitis por la complejidad y extensión que dicho tema amerita.

La sepsis, es definida por el grupo de experto para el Consenso interno para Sepsis y Choque séptico en 2016, “como una disfunción de órganos que amenaza la vida y es causada por una respuesta desregulada del hospedero a la infección”, y propone diagnosticarla de forma objetiva como un incremento agudo en 2 o más puntos en el Puntaje secuencial de evaluación de falla orgánica (SOFA: Sequential Organ Failure Assessment) (Tabla 1). (4) Esta escala tiene aspectos que necesitan medidas de laboratorio que podrían retrasar el diagnóstico, por lo que se creó el “SOFA rápido” (qSOFA) como una estrategia de detección temprana y a la cabecera del paciente que considera 3 variables clínicas:

1. Escala de coma de Glasgow < 15 .
2. Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.
3. Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm.

Para definir qué pacientes pueden estar cursando con sepsis e iniciar tempranamente los estudios pertinentes, el uso de antibióticos, reanimación y traslado a unidades de alta dependencia. Así mismo, se propone definir como choque séptico al estado en el cual el paciente persiste con hipotensión arterial a pesar de la utilización de líquidos y requiere vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg y tiene un nivel de lactato sérico > 2 mmol / L (18 mg / dL)

Tabla 1. Puntuación secuencial de evaluación de insuficiencia orgánica (SOFA)

Sistema	Puntuación				
	1	2	3	4	5
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≥400 mmHg	<400 mmHg	<300 mmHg	<200 mmHg con soporte respiratorio	<100 mmHg con soporte respiratorio
Plaquetas x10 ³ /μL		≥150	<100	<50	<20
Bilirrubinas mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Presión arterial media, mmHg	<1,2	1,2-1,9	Dopamina <5 μg/kg/minuto o cualquier dosis de dobutamina	Dopamina 5,1-15 μg/kg/minuto o epinefrina ≤0,1 μg/kg/minuto o norepinefrina ≤0,1 μg/minuto	Dopamina >15 μg/kg/minuto o epinefrina >0,1 μg/kg/minuto o norepinefrina >0,1 μg/minuto
Escala de coma de Glasgow	15	14-13	12-10	9-6	<6
Creatinina, mg/dl	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	
Gasto urinario, mL/d			<500	<200	

Tomado y adaptado de: Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–377 p

Cabe resaltar, que la definición de sepsis no tiene en cuenta los cambios fisiológicos de la mujer gestante y en posparto, por lo que los signos vitales y parámetros de laboratorio pueden superponerse y generar falsos positivos, o llevar a subestimar el cuadro clínico de la paciente con sepsis; por ejemplo, en el posparto, interpretando como normales los cambios en la frecuencia cardíaca o el recuento de leucocitos.

Debido a la dificultad en la interpretación de los signos vitales en la mujer, se recomienda establecer protocolos institucionales que mejoren la detección temprana de

la paciente con riesgo de infección y potencial deterioro clínico, basados en los diferentes sistemas de puntuación de alerta temprana. (1)

A continuación, se mencionan algunas de las complicaciones infecciosas del puerperio que, por su frecuencia, hacen de vital importancia su reconocimiento y manejo oportunos.

Endometritis puerperal

Es la infección bacteriana de la decidua que puede extenderse hasta miometrio y/o parametrio. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta complicación es la cesárea, con una frecuencia del 11% si es realizada de emergencia y de 1,7% si es electiva (parto vaginal 1-3%).

Otros factores de riesgo asociados son: trabajo de parto prolongado, múltiples tactos vaginales, parto instrumentado y remoción manual de placenta. (5)

El diagnóstico es clínico y bastará con la presencia de fiebre puerperal que no puede ser atribuida a otro diagnóstico; algunos criterios como taquicardia, hipersensibilidad a la palpación uterina, leucocitosis o salida de material purulento desde el cérvix, únicamente serán de apoyo y no son necesarios para el diagnóstico; (7) por lo anterior, se deben tener en mente posibles diagnósticos diferenciales como infección del sitio operatorio, mastitis puerperal, pielonefritis o tromboflebitis pélvica.

La base fisiopatológica de la enfermedad es la contaminación ascendente de la cavidad endometrial por parte de la flora cervicovaginal y/o perineal, lo que explica la naturaleza polimicrobiana de esta infección, incluyendo patógenos aerobios y anaerobios (tabla 3). A pesar que la bacteriemia puede ocurrir en el 5 % - 20 % de los casos, la mayoría de las pacientes responde adecuadamente al manejo antibiótico empírico, lo que hace poco útiles los cultivos que se realizarán en caso de no mejoría clínica al cabo de 48-72 horas de tratamiento. (8)

Según la última revisión de la colaboración Cochrane, el régimen antibiótico con menor tasa de falla terapéutica es la asociación de clindamicina con un aminoglucósido, con mayores probabilidades de éxito con el uso de gentamicina cada 24 horas; (9) según lo anterior, la terapia antibiótica de primera línea será clindamicina 900 mg cada 8 horas + gentamicina 3-5 mg / kg cada 24 horas.

Si bien la respuesta clínica en la mayoría de los casos se presenta en las primeras 48-72 horas de tratamiento, se ha encontrado un aumento en la resistencia a clindamicina en anaerobios y algunas cepas de *Streptococo* del grupo B con reportes del 13% - 20%. (10) Por lo cual, se

recomienda el uso de ampicilina/sulbactam o vancomicina (en casos de alergia grave a penicilinas) en los casos de no mejoría clínica, ausencia de cultivos y se hayan descartado diagnósticos diferenciales.

La duración del tratamiento depende principalmente de la respuesta clínica, los antibióticos deben continuarse hasta que la paciente tenga 48 horas afebril sin que haya un tiempo estándar establecido. Los antibióticos orales ambulatorios posterior al manejo intrahospitalario intravenoso no se ha asociado con mejoría en las tasas de endometritis recurrente, infección del sitio operatorio o complicaciones graves, razón por lo que no están recomendados.

El pronóstico con un adecuado tratamiento es excelente, sin embargo, se debe estar atento al desarrollo de algunas complicaciones raras como la endometritis asociada a síndrome de choque tóxico o la miometritis necrotizante. (13)

Tabla 2. Antibióticos de elección en endometritis.

Gentamicina 3-5 mg/kg/día + Clindamicina 900 mg cada 8 horas

Ampicilina /sulbactam 3 g cada 6 horas o si alergia a penicilina Vancomicina 1 gr cada 12 horas

Tomado y adaptado de: Faro S, Lapinsky SE, Ad M, Re P, Ota E, Speer L, et al. Antibiotic regimens for postpartum endometritis (Review) Antibiotic regimens for postpartum endometritis. 2005;109(2):509–20.

Tabla 3. Bacterias comúnmente encontradas en infecciones obstétricas.

Aerobios	Gram positivos	Estreptococos A, B, D	Anaerobios	Peptostreptococos
		Enterococos		Peptococos
		S. aureus		Bacteroides
		S. epidermis		Clostridium spp
	Gram negativos	E. coli		Fusobacterium spp
		K. pneumoniae		Otros
		Enterobacter	Chlamydia	
		Proteus spp	N. Gonorrhoeae	
		P. aeruginosa		
	H. influenzae			
	Gram variable	Gardnerella vaginalis		

Tomado y adaptado de: Karsnitz DB. Puerperal infections of the genital tract: A clinical review. J Midwifery Women's Heal. 2013; 58(6):632–42.

Aborto séptico

El aborto séptico es la infección de los productos de la gestación en un embarazo previsible, la gran mayoría ocurre como resultado de abortos inseguros y aproximadamente 14% de las muertes maternas del mundo son atribuidas a complicaciones del aborto. La tasa de mortalidad varía de 10/100.000 por cada aborto en América Latina hasta 100/100.000 en África oriental, siendo 100 veces más altas que en Estados Unidos. (14)

La infección inicia con la invasión del útero por parte de microorganismos de la vagina, una vez allí pueden acceder al espacio intervelloso placentario desde el cual, puede ocurrir bacteriemia hasta en el 60 % de los casos, igualmente si los tejidos infectados no son extraídos pueden invadir el endometrio y el miometrio. Los microorganismos encontrados en estos casos incluirán los referidos en endometritis posparto.

Mención aparte deben recibir especies de Clostridium y Streptococo del grupo A que pueden llevar a síndrome de choque tóxico en cuyo caso, es imperioso remover el foco infeccioso para controlar la infección. (15) El diagnóstico es clínico y el reconocimiento de la enfermedad cumple un

papel preponderante en el pronóstico de la paciente, más aún, en nuestro medio donde persisten las limitaciones culturales y logísticas para el acceso a la interrupción voluntaria del embarazo en servicios seguros de salud.

La mayoría de los casos la infección se localiza únicamente en tejido placentario, la presentación clínica podrá variar desde síntomas inespecíficos tales como malestar general o dolor abdominopélvico, usualmente sin signos de irritación peritoneal, hasta la aparición de la sepsis. Al examen físico se podrá encontrar salida de material purulento desde la cavidad uterina o trauma en cérvix. La mayoría de pacientes presentará fiebre, excepto aquellas con mionecrosis por *C. sordelli*, cuyas toxinas pueden llevar rápidamente a la muerte, por lo cual, remover el tejido infectado es indispensable para lograr el control del foco infeccioso y prevenir la muerte que puede presentarse hasta en el 50 % de las pacientes. (16)

Tratamiento. Las claves del tratamiento serán la estabilización hemodinámica, rápida evacuación de los tejidos infectados y el uso de antibióticos (tabla 4), dado que durante el legrado obstétrico se puede presentar una gran liberación de bacterias a torrente sanguíneo, se recomienda que la terapia antibiótica sea iniciada antes de realizar

el procedimiento quirúrgico, igualmente estos se deben continuar hasta completar 48 horas afebril con mejoría clínica y no se requieren antibióticos orales posterior al alta. La utilidad de los cultivos ha sido ampliamente debatida, sin embargo, la ACOG recomienda el cultivo aerobio y anaerobio en sangre y tejidos extraídos de cavidad endometrial, con el fin de identificar posibles patógenos productores de toxinas que pongan en alerta al clínico sobre la necesidad de otros procedimientos quirúrgicos. (17)

La mejoría clínica se presenta en las primeras 6 horas de inicio del tratamiento adecuado (incluyendo evacuación uterina), sin embargo, la necesidad de histerectomía en algunas pacientes es más difícil de determinar y dependerá de la pericia clínica, algunas indicaciones que se han propuesto para llevar a laparotomía e histerectomía son:

- Deterioro clínico posterior a evacuación endouterina.
- Peritonitis.
- Presencia de aire en cavidad abdominal por perforación uterina.
- Sospecha de miomecrosis por Clostridium (aire en miometrio o crepitaciones en pelvis). (16)

Tabla 4. Antibióticos de elección en aborto séptico.

Gentamicina 5 mg/kg/día + Clindamicina 900 mg cada 8 horas
Ampicilina 2 gr cada 4 horas + Gentamicina 5 mg/kg/día + Metronidazol 500 mg VO cada 8 horas
Piperacilina/Tazobactam 4,5 g IV cada 8 horas
Imipenem 500 mg IV cada 6 horas

Tomado y adaptado de: Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1042–8.

Infección de sitio operatorio (ISO)

La infección del sitio operatorio poscesárea ocurre entre el 3-15% alrededor del mundo y su importancia radica en el incremento de la morbilidad y mortalidad materna ya que incrementa la sepsis puerperal de 5 a 20 veces comparado con el parto vaginal (6), aumenta la readmisión y prolongación de estancia hospitalaria con los costos en la atención médica y el aumento en los sentimientos de frustración materna. Los factores de riesgo más importantes, diferentes a los relacionados a la técnica y procedimientos quirúrgicos, son la diabetes mellitus, el tabaquismo y el pobre cuidado perinatal. (7)

En general el *S. aureus* es el principal agente etiológico de esta complicación, sin embargo, en ginecología y obstetricia, por la naturaleza de las intervenciones quirúrgicas, siempre se debe tener en cuenta a los microorganismos anaerobios. Clásicamente las infecciones de sitio operatorio se han clasificado como: incisionales y órgano-espacio; las primeras a su vez se dividen en superficial o profunda según el compromiso de la fascia. (18) Para el diagnóstico de cada una de ellas el centro de prevención y control de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), ha propuesto los criterios clínicos expuestos en la **tabla 5**.

Tratamiento. Se basa en 3 pilares: antibióticos, curaciones y como piedra angular el drenaje y/o remoción del tejido desvitalizado. Se debe destacar que en pocos casos tales como celulitis, el uso de antibióticos sin apertura de la herida puede ser suficiente, sin embargo, esta es la excepción a la regla y en la mayoría de los casos se deberá abrir la herida con el fin de evacuar colecciones, desbridar tejido necrótico y evaluar el estado de los tejidos profundos.

Existen múltiples métodos para realizar el desbridamiento, pero según la última revisión publicada por Cochrane sobre el tema, faltan ensayos clínicos de alta calidad que evalúen el desbridamiento per se, o que comparen diferentes métodos para guiar la toma de decisiones clínicas. (18) En general, el desbridamiento quirúrgico tiene la ventaja de ser rápido y abarcar grandes áreas anatómicas, pero se asocia a mayor sangrado y dolor.

El manejo antibiótico se describe en la tabla 6 y debe administrarse hasta que la paciente cumpla 24-48 horas afebril, luego de lo cual pueden suspenderse. Si existe ISO órgano espacio la terapia debe continuar de 7-14 días de acuerdo a la evolución. (7)

Tabla 5. Criterios para definir una infección del sitio operatorio.

ISO incisional:

Superficial. La infección involucra piel o tejido subcutáneo de la incisión y cumple al menos uno de los siguientes:

1. Drenaje purulento desde la incisión con o sin confirmación de laboratorio.
2. Aislamiento microbiológico en cultivo de secreción de la incisión.
3. Al menos uno de los siguientes signos o síntomas: dolor, edema, eritema o calor y, que la herida haya sido abierta deliberadamente por el cirujano, a menos que el cultivo de la incisión sea negativo.
4. Diagnóstico de ISO incisional superficial hecho por el cirujano

Profunda. La infección involucra tejidos blandos profundos (p. ej., capas fasciales y musculares) de la incisión y cumple al menos uno de los siguientes:

1. Drenaje purulento a través de tejidos profundo, excluyendo órgano / espacio.
2. Incisión profunda que tiene dehiscencia espontánea o es deliberadamente abierta por el cirujano cuando el paciente tiene uno o más de los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), a menos que el cultivo de la incisión sea negativo.
3. Absceso u otra evidencia de infección que se encuentra durante cirugía o mediante un examen histopatológico o radiológico.
4. Diagnóstico de ISO incisional profunda realizado por el cirujano.

ISO órgano / espacio. La infección involucra tejidos profundos a la fascia que fueron expuestos o manipulados durante la cirugía y cumple al menos uno de los siguientes:

1. Drenaje purulento a través de una herida que provenga de cavidad o por drenes dejados en cirugía en el órgano / espacio.
2. Aislamiento microbiológico en cultivo de secreción del órgano / espacio.
3. Absceso u otra evidencia de infección que involucra el órgano / espacio que se encuentra durante cirugía o mediante un examen histopatológico o radiológico.
4. Diagnóstico de ISO órgano / espacio realizado por el cirujano.

** Para todas las clasificaciones, la infección debe ocurrir dentro de los 30 días posteriores al procedimiento quirúrgico.

Tomado y adaptado de: Garner BH, Anderson DJ. Surgical Site Infections: An Update. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(4):909–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.07.010>

Tabla 6. Antibióticos de elección en ISO poscesárea

Gentamicina 5 mg/kg/día + Clindamicina 900 mg cada 8 horas
Ampicilina 2 gr cada 4 horas + Gentamicina 5 mg/kg/día + Metronidazol 500 mg VO cada 8 horas
Piperacilina/Tazobactam 4,5 g IV cada 8 horas
Adicionar al régimen elegido: Vancomicina 1 g cada 12 horas si sospecha de <i>S. aureus</i>

Tomado y adaptado de Fitzwater JL, Tita ATN. Prevention and management of cesarean wound infection. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(4):671–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.008>

Tratamiento inicial

Una vez se sospeche que la paciente cursa con sepsis, debe ser considerada una emergencia médica e iniciar de forma inmediata la reanimación y monitoria continua de signos vitales. Cualquier disfunción de órgano en paciente previamente sana sin otra causa clara, debe hacer sospechar la entidad clínica.

De acuerdo a la historia clínica y examen físico, tomar los cultivos correspondientes y lactato sérico, e iniciar la administración de antibióticos tan pronto sea posible e idealmente en la primera hora. (4)

La elección de antibiótico se debe realizar considerando los microorganismos ya descritos relacionados a la sepsis puerperal y con cubrimiento de amplio espectro ya que las infecciones son frecuentemente polimicrobianas.

Después, debe iniciarse una búsqueda de un foco de infección para definir si requiere un enfoque específico para su control como la evacuación endouterina o el drenaje de abscesos. (1)

La reanimación hídrica debe ser parte de la intervención inicial si la paciente presenta hipotensión o hipoperfusión. En la paciente gestante y posparto, la presión oncótica es menor y tienen mayor riesgo de edema pulmonar con la reanimación hídrica agresiva y/o la generación de un tercer espacio (edema cerebral, intraabdominal, etc.) aumentando la mortalidad. Por tanto, en dichas pacientes se recomienda la administración de 1000 a 2000 cc de

cristaloides en bolos (máximo 30 cc/kg) evaluación continua o definir previamente si la paciente es o no respondedora a la fluidoterapia. (1)

En pacientes hipotensas que no responden o no son candidatas a fluidoterapia, los vasopresores deben ser empleados de forma oportuna para incrementar la presión arterial media cuando esta es < 65 mmHg, la norepinefrina es el medicamento de elección.

En la mujer en posparto cuya estabilidad hemodinámica no se logra con el vasopresor, el uso de hidrocortisona es recomendado por la posibilidad de insuficiencia adrenal inducida por sepsis.

Otras recomendaciones incluyen: inicio temprano de la nutrición enteral, tromboprolifaxis y evitar hiperglicemia (meta < 180 mg/dL).

Prevención

Una de las claves para reducir la muerte por sepsis obstétrica, además de la identificación y manejo oportuno de la entidad, es la prevención de la infección relacionada a la cesárea. Por ello, se han realizado recomendaciones basadas en la evidencia que reducen los riesgos infecciosos asociados al procedimiento: (19,20)

1. Antibiótico endovenoso profiláctico: administrar antibiótico adecuado 60 minutos previos a la incisión en piel. Idealmente combinación de cefazolina más azitromicina, con mayor evidencia en reducción de endometritis e ISO profunda comparado con cefalosporina sola.
2. Dar una dosis mayor de antibiótico en mujeres obesas: el impacto de la obesidad materna en el riesgo de infección de sitio operatorio ha sido demostrado en estudios previos, con incremento de 1,6 veces en mujeres de 90-100 kg de peso y 4,45 veces en aquellas con > 120 kg. Se recomienda administrar 3 g de cefalosporina a mujeres con mayor de IMC 30 kg / m² o más de 100 kg de peso absoluto.
3. Mantenimiento de control glicémico estricto en pacientes con diabetes: la hiperglicemia perioperatoria es asociada a incremento de riesgo de infección, con incremento del 30% de riesgo por cada 40 mg / dL por encima de 110 mg/dL.

4. Baño antiséptico preoperatorio: el baño con clorexidina al 4% la noche previa a la cirugía reduce la flora bacteriana de la piel.

5. Uso de tijeras para remoción preoperatoria de vello: la remoción de rutina no afecta la incidencia de infección y en caso de requerirse la remoción para la incisión quirúrgica, no realizar rasurado/afeitado, pues se asocia a incremento de riesgo de infección comparado a otras técnicas (RR, 2,09; IC del 95 %, 1,15 – 3,8).

6. Preparación preoperatoria inmediata con clorhexidina alcohol: mayor reducción de infección de sitio operatorio comparado con yodopovidona, RR 0,59 (IC 95% 0,41 - 0,85%) con reducción de crecimiento bacteriano hasta 18 horas posterior a cirugía.

7. Limpieza preoperatoria de la vagina con yodopovidona: reduce la frecuencia de endometritis comparada con la profilaxis sistémica sola y con soluciones a base de clorhexidina, RR 0,42 (IC 95%, 0,25 – 0,71).

8. Considerar realizar el lavado quirúrgico de las manos con desinfectantes a base de alcohol: demuestran una mayor tasa de reducción de infección que los jabones a base de clorhexidina y estos a su vez, mayor efectividad que los jabones de yodopovidona.

9. Lavado de manos reduce las infecciones asociadas al cuidado de la salud de 16.9% a 9.9%.

Conclusiones

- La sepsis puerperal es una causa de morbilidad materna y mortalidad potencialmente prevenible y debe considerarse una emergencia médica para su atención inmediata.
- La sospecha clínica de infección y la instauración de un tratamiento oportuno y adecuado, son puntos clave de prevención de la sepsis y muerte relacionada con sepsis en las mujeres gestantes y posparto.
- Deben adoptarse las recomendaciones de prevención de infección asociada a la cesárea, como medidas costo efectivas y de fácil implementación en la práctica obstétrica.

El tratamiento de la sepsis en el posparto sigue los principios básicos de la reanimación de la paciente no gestante, incluyendo un reconocimiento oportuno de la entidad clínica, la reanimación hídrica razonable, uso temprano de antibióticos de amplio espectro y control de fuente infecciosa.

Lecturas recomendadas

1. Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;220(4):B2–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.216>
2. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social. Vigilancia en salud pública, asesoría, asistencia técnica de la infancia y la salud sexual y reproductiva. Antioquia, 2018 : informe técnico. 2018.
3. Karsnitz DB. Puerperal infections of the genital tract: A clinical review. *J Midwifery Women's Heal*. 2013;58(6):632–42.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–377 p.
5. Faro S. Postpartum endometritis. *Clin Perinatol*. 2005;32(3):803–14.
6. Conroy K, Norwitz ER. 10 evidence-based recommendations to prevent surgical site infection after cesarean delivery : OBG Management. *OBG Manag* [Internet]. 2015;27(4). Available from: http://www.obgmanagement.com/specialty-focus/pregnancy/article/10-evidence-based-recommendations-to-prevent-surgical-site-infection-after-cesarean-delivery/0add3c61212b7ff32ae9f76a5893b477.html?email=dcholak1@jhmi.edu&ocid=15183805&utm_source=Clin_OBG_eTO
7. Fitzwater JL, Tita ATN. Prevention and management of cesarean wound infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2014;41(4):671–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.08.008>
8. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Heal Pharm*. 2013;70(3):195–283.
9. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(8):730–5.
10. Faro S, Lapinsky SE, Ad M, Re P, Ota E, Speer L, et al. Antibiotic regimens for postpartum endometritis (Review) Antibiotic regimens for postpartum endometritis. 2005;109(2):509–20.
11. Brumfield CG, Hauth JC, Andrews WW. Puerperal infection after cesarean delivery: Evaluation of a standardized protocol. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 May;182(5):1147–51.
12. Phares CR. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in the United States, 1999–2005. *JAMA* [Internet]. 2008 May 7;299(17):2056.
13. Meaney-Delman D, Bartlett LA, Gravett MG, Jamieson DJ. Oral and intramuscular treatment options for early postpartum endometritis in low-resource settings. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):789–800.
14. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Sep;384(9947):980–1004.
15. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1042–8.
16. Bryant AE, Stevens DL. Clostridial Myonecrosis: New Insights in Pathogenesis and Management. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2010 Sep 13;12(5):383–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11908-010-0127-y>
17. Finkielman JD, De Feo FD, Heller PG, Afessa B. The clinical course of patients with septic abortion admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004 Jun 9;30(6):1097–102.

18. Dryburgh N, Smith F, Donaldson J, Mitchell M. Debridement for surgical wounds. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3).
19. Duff P. Prevention of Infection after Cesarean Delivery. Clin Obstet Gynecol. 2019;62(4):758–70.
20. Conroy K, Norwitz ER. 10 evidence-based recommendations to prevent surgical site infection after cesarean delivery : OBG Management. OBG Manag. 2015;27(4).

Capítulo 16

Seguimiento del embarazo múltiple

Christian Galindez Guerrero

Residente de segundo año de Ginecología y Obstetricia,
Universidad de Antioquia

Edgar Arenas Marín

Ginecólogo y Obstetra, Especialista en Medicina Fetal,
Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Universidad de Antioquia

Introducción

En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de los embarazos múltiples, principalmente en países de medio y altos ingresos; las posibles explicaciones a esto son: embarazos a edad materna más avanzada, una disminución en la fertilidad de estas pacientes y por ende el uso cada vez más frecuente de técnicas de reproducción asistida. La prevalencia de embarazos múltiples varía dependiendo de la región. En Estados Unidos y Latinoamérica se reportan tasas de 9 a 16 por 1000 nacidos vivos, en Asia de 8 por 1000 nacidos vivos y en África de 17 por 1000 nacidos vivos. Las tasas más altas son reportadas en Nigeria, mientras que las tasas más bajas en Japón. (1)

Los embarazos múltiples implican un seguimiento gestacional más riguroso y especializado, debido a un incremento en la morbimortalidad perinatal secundario a las diversas complicaciones fetales y maternas, además, del riesgo aumentado de parto pretérmino tanto espontáneo como indicado y las complicaciones neonatales derivadas de este.

Cigosidad y corionicidad

Si bien para algunos lectores, estos conceptos pueden estar lo suficientemente claros, para algunos siguen siendo confusos, estas confusiones se ven reflejadas en la práctica diaria con situaciones como por ejemplo no determinar la corionicidad en forma precoz o confundirla, o, asumir que todas las gestaciones múltiples son dicigotas lo que conlleva a planes de seguimiento equívocos que pueden terminar con la muerte de ambos fetos.

Se pueden presentar dos tipos de gemelos: monocigóticos y dicigóticos. Los primeros se forman a partir de un único óvulo fecundado el cual se divide generalmente en dos estructuras que posteriormente se convertirán en dos fetos, pero con la característica que comparten el mismo material genético.

En cambio, los gemelos dicigóticos se desarrollan a partir de dos óvulos fecundados por dos espermatozoides diferentes, por lo que no comparten por completo el mismo material genético. Dentro de los embarazos monocigóticos el número de placentas conocido como corionicidad, estará determinado por el momento en que ocurra la división del óvulo fecundado; mientras que los embarazos dicigóticos siempre tendrán una placenta y un saco para cada feto, es decir bicoriales y biamnióticos.

La frecuencia y características del seguimiento, así como la edad gestacional y vía del parto de un embarazo múltiple, va a estar determinado por los siguientes factores: corionicidad, amnionicidad, número de fetos, presentación fetal y presencia o no de morbilidad fetal y/o materna.

Cuando se presenta un embarazo múltiple es de crucial importancia identificar correctamente la corionicidad. En el primer trimestre, el ultrasonido tiene una sensibilidad y especificidad del 99 % para identificar la corionicidad, más no la cigosidad, que se pudiera inferir, pero no en todos los casos.

La presencia de dos masas placentarias y el signo de "lambda" es característico de un embarazo bicorial, mientras que la presencia de una única masa placentaria y el signo de la "T" indica la presencia de una delgada membrana compatible con un embarazo monocorial (**ver figura 1**). Después del primer trimestre es menos preciso determinar la corionicidad, a pesar de que signos indirectos como sexos fetales discordantes indican un embarazo bicorial.

Es importante reconocer que cuando no es posible determinar la corionicidad de un embarazo múltiple con total seguridad, se debe asumir de que se trata de un embarazo monocorial a menos de que se pruebe lo contrario.

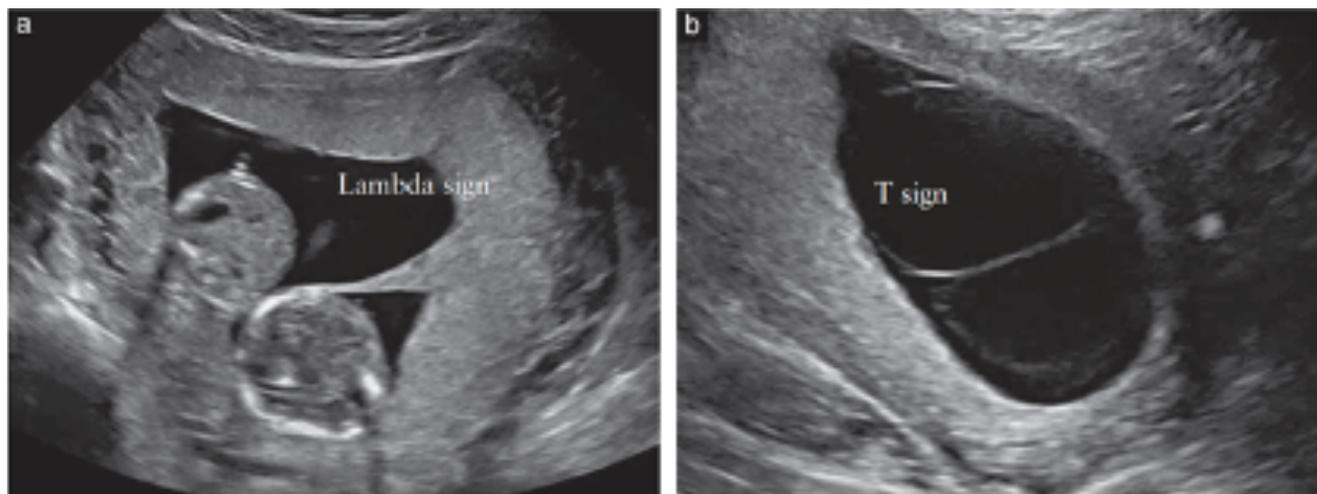


Figura 1. A. Embarazo bicorial biamniótico donde se demuestra “signo lambda”. B. Embarazo monocorial biamniótico donde se demuestra “signo en T”.

Fuente: Ultrasound Obstetric Gynecology 2016; 47: 247–263. Published online in Wiley Online Library. Copyright © 2015 ISUOG.

Rotulación y edad gestacional

Una vez establecida la corionicidad, el paso a seguir es establecer el orden de los fetos para rotularlos claramente como Feto 1,2..etc o feto A,B..etc.,.

Esta rotulación se hace en orden estricto de cercanía con el OCI, el más cercano es el número 1 y así sucesivamente. Existen otras opciones que aplican, solo si la gestación va a ser manejada por el mismo centro, pero que en nuestro medio puede generar confusión y es asignar varias características como por ejemplo la lateralidad de los gemelos (derecho o izquierdo), la ubicación de las placentas y la inserción del cordón en cada una de estas, o características propias de cada feto, como por ejemplo feto anémico/poliglobulíco.

También debe tenerse precaución al momento del parto por cesárea porque puede ser que el feto rotulado como número 1, sea el último en ser extraído, esto es importante anotarlo en los casos de discordancia de peso o discordancia de malformaciones, o alguna otra condición para no perder tiempo y administrar medidas especiales al neonato equivocado.

En cuanto a la asignación de la edad gestacional, el mejor momento para esto en gestaciones múltiples espontáneas,

es usar la longitud cráneo cola mayor, idealmente al momento del tamizaje genético, es decir, cuando los fetos miden entre 45 y 84 mm.

Si ya se ha pasado de este tiempo, la recomendación es usar el perímetro cefálico mayor, siempre y cuando el diámetro biparietal mida menos de 60 mm, si esta condición no se cumple, se debe usar las fórmulas de Hadlock de biometría combinada conocidas ampliamente.

En caso de reproducción asistida, se debe usar la edad del embrión al momento de la transferencia.

Tamizaje genético

Los métodos utilizados para la tamización genética en un embarazo múltiple son los mismos que se ofrecen a un embarazo simple. Es importante conocer que el material genético de los gemelos monocigóticos es casi idéntico, por lo que el riesgo de aneuploidía es el mismo para ambos fetos, a diferencia de los gemelos dicigóticos quienes tienden a tener material genético diferente, por lo que se debe individualizar el riesgo de aneuploidía para cada feto. En los embarazos bicoriales el riesgo de aneuploidía se obtiene de manera individual con base a una translucencia nucal individual, los otros marcadores como el hueso nasal,

el conducto venoso, la valoración de la válvula tricúspide y los marcadores séricos, en el mismo software en el que se valoran los embarazos únicos.

En los embarazos monocoriales el riesgo de aneuploidía se obtiene de combinar el promedio de translucencia nucal de ambos fetos con los marcadores y el software mencionados anteriormente, obteniendo entonces para estos gemelos, el mismo riesgo ajustado.

Los marcadores séricos a los que hacemos referencia son la Proteína Plasmática A asociada a la placenta (PAPP-A, por sus siglas en inglés) y a la subunidad B de la gonadotropina coriónica humana (B-hCG por sus siglas en inglés). Finalmente es importante tener presente que los marcadores séricos se pueden ver afectador por las terapias de reproducción asistida, tabaquismo, raza, entre otros, que, si nos son tenidos en cuenta, pueden modificar erróneamente el riesgo de aneuploidía de estos embarazos, así como ajustar el tipo de plataforma usado para el análisis, el peso de la paciente, la fecha de la toma y el tipo de corionicidad para que el sistema haga los ajustes necesarios. (2)

Respecto al tamizaje genético mediante ADN fetal en sangre materna, la situación es más compleja, pues ante el escenario de un embarazo dicigótico con un feto afectado y un feto normal, el material genético de este último podría enmascarar la del feto afectado en la muestra materna, lo que genera de esta manera falsos negativos. Esto no ocurre en los embarazos monocigóticos, pues ya se ha mencionado previamente que la carga genética de los fetos es similar.

Finalmente es importante tener en cuenta para esta prueba de tamizaje, que el material genético de un gemelar evanescente puede ser detectable hasta 8 semanas después de la muerte, lo que podría conllevar a interpretaciones erróneas del resultado.

Malformaciones anatómicas en embarazo múltiple

Las malformaciones anatómicas se reportan hasta en el 6% de los embarazos gemelares, esta cifra es dos veces más frecuentes en comparación con embarazos simples. Por lo general, las malformaciones estructurales son discordantes, es decir, afectan a un solo feto mientras que el otro es completamente normal; sin embargo, la afectación de ambos

fetos es más frecuente en los embarazos monocoriales, así como defectos cardíacos, comunicaciones interauriculares, comunicaciones interventriculares, estenosis pulmonar. Mientras que defectos cardíacos como corazón izquierdo hipoplásico, defectos atrioventriculares son más frecuentes en embarazos bicoriales. Estas alteraciones anatómicas tienen una tasa de detección ecográfica menor en comparación con los embarazos simples, es por esta razón que la evaluación ecográfica requiere ser llevada a cabo por personal médico entrenado y especializado en Medicina Materno-Fetal. (3)

Existen tres posibilidades de manejo al tener un embarazo gemelar con malformación anatómica que afecta un solo feto: manejo expectante, feticidio del feto afectado, terminación completa del embarazo. Si se decide realizar un manejo expectante hay que tener en cuenta que continúa el riesgo aumentado de presentar parto pretérmino, además, si tenemos un embarazo monocorial y se presenta la muerte espontánea del feto afectado, se debe tener presente que existe un 30% de riesgo para que el otro feto no afectado, presente daño neurológico o muerte espontánea, explicado por una hipotensión súbita.

Para un embarazo múltiple con afectación de ambos fetos, las opciones se cifan al manejo expectante o a la terminación de la gestación.

Las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal en embarazo múltiple se pueden llevar a cabo bajo las mismas indicaciones que en un embarazo simple. La biopsia de vellosidades coriales se realiza hasta la semana 16, mientras que la amniocentesis se realiza a partir de la semana 16. Estos procedimientos deben ser llevados a cabo por personal entrenado en Medicina Materno-Fetal y con experiencia en manejo de embarazos múltiples, ya que ambos procedimientos implican consideraciones técnicas diferentes a cuando se realizan en embarazos simples. (4)

Por todo lo explicado previamente, todos los embarazos múltiples requieren de una evaluación de detalle anatómico (III nivel) entre las semanas 19 y 23+6.

Complicaciones en un embarazo múltiple independientemente de la corionicidad

Trastornos del crecimiento fetal

Existe una sobreestimación de restricción de crecimiento fetal in útero (RCIU) en embarazos múltiples, y esto, es debido a que actualmente se siguen usando tablas de crecimiento para embarazos simples.

En los embarazos monocoriales se presenta el concepto de RCIU selectivo, el cual se define como un feto por debajo del percentil 10 con una discordancia del peso fetal de un 20 % o más generalmente. (5)

Hay ciertas mediciones ecográficas que pueden generar la sospecha de manera temprana de una discordancia de peso fetal, entre estas están una longitud cráneo-caudal (CRL, por sus siglas en inglés) discordante entre las semanas 11 y 14, una diferencia de la circunferencia abdominal de más del 10% entre la semana 14 y 22, sin embargo, ambas tienen una sensibilidad muy baja y no se recomiendan como medidas diagnósticas, pero, la discordancia de CRL debe ser tenida muy en cuenta para establecer un plan de seguimiento estricto.

Gratacos et al, en 2008 propone un sistema de clasificación doppler para los casos de RCIU selectivo (**tabla 1**), el cual se ha asociado con muerte fetal súbita, neuromorbilidad y prematuridad.

Tipo	Doppler de arteria uterina	Anastomosis AV/VA	Anastomosis AA
I	Normal	Normal	Posibles, pequeñas
II	A/REDF permanentet	Escasas y pequeñas	Raras, pequeñas
III	A/REDF intermitente	Indiferente	Al menos 1 de gran tamaño (> 2 mm)

Tabla 1. AV = arteriovenosa; VA = venoarterial; AA = arterioarterial; A/REDF = onda a ausente o reversa en el ductus.

Fuente: Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 28–34. Published in Wiley InterScience. Copyright © 2007 ISUOG.

Las opciones terapéuticas escapan al objetivo de esta revisión y van desde el manejo expectante hasta la intervención a través de la reducción fetal selectiva, lo que puede aumentar la tasa de supervivencia del feto no afectado hasta un 80% - 90%. Esta reducción fetal selectiva se lleva a cabo mediante oclusión del cordón umbilical del gemelo afectado. Otra alternativa es la ablación selectiva vascular con láser bajo guía fetoscópica, la cual conlleva un alto grado de dificultad técnica por la no presencia de polihidramnios, pero que, en definitiva, puede aumentar la tasa de supervivencia de ambos fetos.

En cuanto a la discordancia de peso y RCIU en gestaciones bicoriales biamnióticas, el abordaje está determinado por el seguimiento doppler del feto afectado y las decisiones de manejo son idénticas a como si fuera una gestación única.

Muerte de uno de los fetos

A mayor número de fetos, mayor riesgo de presentar muerte de uno de ellos. Dentro de los embarazos gemelares, los monocoriales son los que se encuentran en mayor riesgo de presentar este evento.

Durante el primer trimestre, cuando se presenta la muerte de uno de los fetos en un embarazo monocorial, es muy probable que termine en muerte de ambos fetos. Mientras que en los embarazos bicoriales, se puede presentar lo que se conoce como el “gemelo evanescente” cuando fallece uno de los fetos, el pronóstico del sobreviviente por lo general es bueno.

En el segundo y tercer trimestre, en los embarazos monocoriales se reporta tasas altas hasta del 26 % de muerte de uno de los fetos. En estos casos el riesgo de presentar desenlaces adversos para el feto sobreviviente es también alto, hasta ocho veces más en comparación con los embarazos bicoriales. (6)

Las complicaciones que puede presentar el feto sobreviviente se explican a partir de una transfusión feto-fetal aguda, a través de anastomosis arterio-arteriales desde el feto sobreviviente hacia el feto muerto, ya que este último pierde resistencia vascular, generando de esta manera una hipotensión aguda en el feto sobreviviente. Dentro de las muchas complicaciones que se pueden presentar, se encuentran: daño multiorgánico a nivel pulmonar, renal, hepático, infarto esplénico, atresia intestinal, aplasia cutis, entre otros.

En los embarazos monocoriales el feto sobreviviente tiene un 30% - 35% de riesgo de desarrollar lesión cerebral severa demostrada por lesiones hipóxico-isquémicas en la materia blanca (encefalomalacia multiquistica, porencefalia, microcefalia, hidranencefalia), lesiones hemorrágicas o aberraciones vasculares que pueden conllevar a defectos del tubo neural, anomalías en extremidades o hipoplasia del nervio óptico. Muchas de estas alteraciones en el sistema nervioso central no se pueden observar con facilidad por ultrasonografía, por lo que en estos casos la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) podría desempeñar algún papel complementario para el diagnóstico prenatal.

Otra complicación es la muerte del feto inicialmente sobreviviente, se reporta un riesgo aumentado de seis veces en embarazos monocoriales en comparación con los bicoriales, sin embargo, el riesgo esta aumentado para la muerte del segundo feto independientemente de la corionicidad, si la complicación se presenta en la primera mitad del embarazo. (6)

Tradicionalmente se ha descrito el riesgo de coagulopatía o de infección materna si se presenta una muerte fetal en embarazo múltiple, sin embargo, no hay evidencia científica que respalde dichas complicaciones.

En cuanto al manejo de esta complicación en embarazos bicoriales, lo primero es descartar complicaciones maternas y/o del feto sobreviviente. Se puede realizar un manejo expectante, con indicación de aplicación de ciclo

completo de maduración pulmonar fetal, neuroprotección con sulfato de magnesio antes de la semana 32 (si se presenta inminencia de parto pretérmino) y terminación de la gestación alrededor de la semana 37, mediante cesárea o parto vaginal si ambos fetos se encuentran cefálicos. (7)

Si se trata de un embarazo monocorial, se deberá explicar a la madre el riesgo de muerte del otro feto y/o las diversas complicaciones ya mencionadas. Está recomendado el seguimiento con biometría fetal y evaluación anatómica mediante ultrasonido cada 2-3 semanas. (8) La RMI como suplemento para diagnóstico prenatal de alteraciones a nivel de sistema nervioso central se recomienda a partir de la semana 30 de gestación y al menos 3-4 semanas después que se presentó la muerte fetal inicial. La evaluación doppler de la arteria cerebral media (ACM) se utiliza para evaluar la presencia de anemia en el feto sobreviviente, algunos estudios demuestran que mediciones normales de la (ACM) puede excluir un evento de hipovolemia mayor y por ende una menor probabilidad de complicaciones, sin embargo, hacen falta más estudios para comprobar lo último (9). Estos embarazos también tienen indicación de ciclo de esteroides para maduración fetal, neuroprotección antes de la semana 32 (si se presenta inminencia de parto pretérmino) y terminación del embarazo entre semana 34-36 mediante cesárea electiva.

Complicaciones exclusivas de los embarazos monocoriales

Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF)

Entre los fetos existen anastomosis de tres tipos: arterioarterial (AA), venovenosa (VV) y arteriovenosa (AV). Estas últimas son las que más frecuentemente se encuentran en las placentas de un embarazo gemelar.

Las anastomosis AA y VV presentan un flujo bidireccional, mientras que las anastomosis AV presentan un flujo unidireccional, por lo que promueven una "transfusión" intergemelar de manera permanente. Si no existe una compensación en este sistema de anastomosis, se presenta un desequilibrio en el flujo sanguíneo desde un feto hacia el otro, generando así, una sobrecarga de volumen en el feto receptor que se manifiesta con polihidramnios y un déficit de volumen en el feto donante que se manifiesta con oligohidramnios. Por lo expuesto anteriormente, el diagnóstico se realiza mediante ultrasonografía que

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

demuestre esta secuencia polihidramnios oligoamnios (TOPS, por sus siglas en inglés), sin embargo, se puede sospechar clínicamente cuando la madre refiere un aumento del perímetro abdominal de manera abrupta, lo que nos debería conllevar a realizar prontamente los estudios ecográficos pertinentes.

Este fenómeno complica alrededor del 15% de los embarazos monocoriales, razón por la cual se exige un seguimiento ecográfico más frecuente y estricto, ya que, si no se trata la complicación, la mortalidad oscila entre el 75% - 100% de los casos. (10)

Quintero et al., desarrolló un sistema de clasificación en 1999 (tabla 2), el cual es útil para definir la severidad de la patología y también define pronóstico, en donde los fetos con etapas III y IV tienen los peores desenlaces.

Tabla 2. BMV = bolsillo máximo vertical.

Etapa	Clasificación
I	Secuencia polihidramnios-oligohidramnios: BMV > 8 cm en gemelo receptor y BMV < 2 cm en gemelo donante.
II	Vejiga de gemelo donante no visible en ecografía.
III	Flujo diastólico de arteria umbilical ausente o reversa, flujo onda a en ductus venoso reverso, flujo venoso umbilical pulsátil en cualquiera de los fetos.
IV	Ascitis o hidrops franco en uno o ambos fetos.
V	Muerte de uno o ambos fetos.

Fuente: Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 28–34. Published in Wiley InterScience. Copyright © 2007 ISUOG.

Existen ciertos hallazgos ecográficos que se asocian con STFF. En el primer trimestre una translucencia nucal por encima del percentil 95, una discordancia de CRL de > 20% entre los fetos o un flujo reverso o ausente del ductus venoso. En el segundo trimestre una discordancia en el índice de líquido amniótico que no cumpla criterios para el diagnóstico de STFF o una discordancia de la circunferencia abdominal entre fetos de > 20%. (11)

Dentro de las complicaciones del STFF se encuentran las alteraciones estructurales y funcionales del corazón del feto receptor, dado por la sobrecarga de volumen por lo que es necesaria una ecocardiografía fetal previa y posterior al tratamiento que puede tener intención curativa o paliativa. Dentro de las opciones curativas se encuentra la coagulación con láser de las anastomosis vasculares bajo guía fetoscópica, con unas tasas de supervivencia en ambos fetos entre el 35% y 76% (12) y con una neuromorbilidad de la décima parte aproximadamente de estos embarazos, además, con una tasa de hasta el 16% de recurrencia de STFF.

Las complicaciones que se pueden presentar al realizar este procedimiento son muerte de uno o ambos fetos de manera inmediata o en las semanas siguientes, secuencia anemia-policitemia (TAPS, por sus siglas en inglés), RCIU selectivo, rotura prematura de membranas ovulares, parto pretérmino, hemorragia perioperatoria, corioamnionitis, abruptio placentario, entre otras. Las tasas de complicación materna oscilan alrededor del 5% de los casos. (10)

Dentro de las opciones paliativas utilizadas años atrás se encuentra la amnioreducción seriada, con el fin de disminuir el polihidramnios o la microseptostomia, con el fin de equilibrar los volúmenes de líquido amniótico entre ambos fetos.

El seguimiento posterior al tratamiento se realiza con biometría fetal, medición de líquido amniótico y doppler fetal cada 2 semanas a partir de la realización del procedimiento. Se recomienda la aplicación de ciclo de esteroides para maduración fetal, neuroprotección antes de la semana 32 (si se presenta inminencia de parto pretérmino) y terminación del embarazo entre semana 34 y 36 vía cesárea.

Secuencia anemia-policitemia (TAPS, por sus siglas en inglés)

Trastorno en el cual se presenta anemia en el feto donante diagnosticado mediante doppler de la arteria cerebral media (ACM), con una velocidad > 1,5 MoM y policitemia en el feto receptor diagnosticado por una velocidad de la ACM < 0,8 MoM. En este trastorno no se presentan anomalías en los volúmenes de líquido amniótico.

La literatura muestra que esta situación se presenta en una etapa avanzada del embarazo, es infrecuente antes del segundo trimestre, además puede complicar hasta una décima parte de los embarazos monocoriales que sufren STFF después de la ablación con láser bajo guía fetoscópica. Se ha propuesto una clasificación para TAPS (tabla 3), la cual indica un factor pronóstico para estos fetos. Hay escasa evidencia que indica que el tratamiento para TAPS sea la ablación con láser bajo guía fetoscópica, adicionando además, una dificultad técnica y es la ausencia de polihidramnios en una de las bolsas amnióticas. (10)

Tabla 3. ACM-VPS = Velocidad pico sistólico de arteria cerebral media.

Etapa Antenatal	Hallazgos al doppler
1	ACM-VPS gemelo donante > 1,5 MoM y ACM-VPS gemelo receptor < 1,0 MoM sin otros signos de compromiso fetal.
2	ACM-VPS gemelo donante > 1,7 MoM y ACM-VPS gemelo receptor < 0,8 MoM sin otros signos de compromiso fetal.
3	Como la etapa 1 o 2, con compromiso cardíaco de gemelo donante definido como un flujo crítico anormal.
4	Hidrops del gemelo donante
5	Muerte fetal de uno o ambos fetos precedido de TAPS.

Fuente: Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. Twin anaemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 27:181–90, 2010.

Secuencia de perfusión arterial reversa (TRAP, por sus siglas en inglés)

Antes conocido como “gemelo acárdico”, en donde uno de los fetos no tiene corazón, es rudimentario o no funcional y el otro feto tiene un corazón normal. La causa es la presencia de anastomosis arterio-arteriales entre los fetos en el periodo de embriogénesis, donde la sangre desoxigenada viaja retrógradamente hacia el feto que se va a ver afectado y perfundiendo más el tronco inferior que el superior, de esta manera, puede generar múltiples malformaciones que involucren el tronco superior dentro como la anencefalia y/o acardia.

El feto que bombea la sangre tiene entonces el otro feto que actúa como “parásito”, de esta manera tiene que bombear mayor cantidad de sangre y por ende alto riesgo de sufrir falla cardíaca, por lo que esta condición se asocia con desenlaces perinatales adversos para el feto sobreviviente. A través del ultrasonido se puede identificar un feto acárdico como una masa amorfa con extremidades inferiores deformadas y tronco superior rudimentario, el feto que bombea la sangre podría presentar cardiomegalia y otros signos que indiquen falla cardíaca como polihidramnios, hidrops, derrame pleural y pericárdico.

El diagnóstico definitivo se realiza a través de doppler color, en cual se observa un flujo arterial paradójico en dirección hacia el feto acárdico. Si se hace el diagnóstico prenatal, está indicado realizar un cariotipo, ya que una décima parte de los fetos presenta cromosopatías. (13)

El manejo idealmente debe realizarse antes de la semana 25 con el objetivo de lograr la reducción del gemelo acárdico mediante oclusión del cordón umbilical o ablación de este último, a través de radiofrecuencia, con el fin de optimizar el desenlace para el otro feto.

Siameses

La incidencia se estima en 1 por cada 200,000 nacidos vivos. La causa es una división incompleta del blastocisto después del día 13 posconcepción o secundario a la unión de dos discos embrionarios separados inicialmente. Se clasifican según la estructura anatómica mediante la cual se encuentran unidos (toracópagos, onfalópagos, craniópagos, entre otros). Mediante la ecografía la imagen característica en el primer trimestre es un embarazo monoamniótico con

un único saco vitelino a lo largo de dos polos embrionarios. A una edad gestacional más avanzado a través del doppler de la arteria umbilical, se observa un patrón característico de “doble capa” que es patognomónico de esta entidad.

La RMI en el tercer trimestre puede adicionar información relevante para tomar decisiones respecto al nacimiento y cirugía postnatal. En esta situación las aneuploidias son infrecuentes, por lo que no se recomienda estudios genéticos.

Durante el seguimiento se requiere vigilar el crecimiento fetal y el índice de líquido amniótico, ya que en el último trimestre se observa polihidramnios en la mitad de los casos. La vía de parto es la cesárea y el pronóstico posnatal de estos fetos depende del órgano y la extensión que los une. (14)

Embarazos monoamnióticos

Corresponden al 0,01 % de los embarazos gemelares y al 2% - 5% de los embarazos monocoriales. Ecográficamente en el primer trimestre se observan dos fetos separados sin una membrana divisoria y un único saco vitelino. La complicación más frecuente que se presenta en este tipo de embarazos son los nudos del cordón umbilical que pueden terminar en la muerte de uno o ambos fetos. El STFF también puede afectar este tipo de embarazos, sin embargo, por obvias razones el diagnóstico no podrá realizarse basándose en discordancia de volumen del líquido amniótico. Hallazgos sugestivos de STFF son polihidramnios, discordancia en el crecimiento fetal y discordancia en los volúmenes de las vejigas. (10)

El seguimiento de estos embarazos es mediante ecografía cada 2 semanas para evaluar crecimiento fetal, índice de líquido amniótico y doppler. Se ha propuesto hospitalizar estas pacientes desde la semana 25 de gestación y realizar monitoreo fetal no invasivo cada 24 a 48 horas. La terminación del embarazo es mediante cesárea entre semana 32 y 34, o antes, si se identifica alguna complicación. (15)

Embarazo triple o de mayor orden

Se tratan de embarazos con mayor comorbilidad perinatal, debido a una relación directamente proporcional entre parto pretérmino y un número mayor de fetos. Un tercio de los embarazos triples terminan antes de la semana 32; además, se asocian con mayor riesgo de presentar mortalidad

fetal, RCIU, STFF, TAPS y complicaciones maternas como trastornos hipertensivos asociados al embarazo, diabetes gestacional, hiperémesis gravídica, hipertiroidismo gestacional transitorio, dolor pélvico continuo, entre otros.

La única medida que disminuye la tasa de parto pretérmino y mejor desenlace perinatal es la reducción fetal, sin evidenciar con claridad una tasa de supervivencia mayor de los fetos que continúan el embarazo. La reducción fetal se debe llevar a cabo idealmente en el primer trimestre entre las semanas 11 y 13. La selección del feto a reducir se hará, según la evaluación ecográfica anatómica, evaluando la presencia de alteraciones estructurales o del feto con translucencia nucal más aumentada. También se deberá tener en cuenta la corionicidad del embarazo, pues al tratarse por ejemplo, de un embarazo triple bicorial, habrá dos fetos compartiendo una misma placenta, por lo que la reducción de uno de ellos podría generar repercusiones en el feto sobreviviente.

Dependiendo entonces de la circunstancia, la reducción fetal podrá realizarse mediante la inyección intracardiaca de potasio sobre el feto a reducir o mediante la oclusión del cordón umbilical del mismo.

Dentro de las complicaciones se describen pérdida del embarazo, rotura prematura de membranas ovulares, corioamnionitis, parto pretérmino, entre otras.

La vía de parto óptima para embarazos de mayor orden de fetos no es clara bajo la luz de la evidencia científica hoy en día, sin embargo, la gran mayoría de estos embarazos terminará por cesárea. (7)

Seguimiento y finalización del embarazo múltiple

El pilar fundamental para un adecuado seguimiento, es la correcta clasificación de la corionicidad, la cual es más precisa en primer trimestre, de la correcta clasificación de esta, dependerá el desenlace favorable o desfavorable de dicha gestación.

Hoy día se considera inaceptable no clasificar o clasificar erróneamente una gestación múltiple en el primer trimestre.

Para los embarazos monocoriales se sugiere a partir de la semana 16 realizar ecografía obstétrica cada 2 semanas que incluya biometría fetal, bolsillo vertical mayor del líquido amniótico, evaluación de las vejigas de ambos fetos y doppler fetal. Se recomienda aplicación de ciclo de esteroides para maduración fetal a partir de la viabilidad que se maneja en cada unidad neonatal, (ver más adelante un comentario sobre esto), además neuroprotección con sulfato de magnesio antes de la semana 32 (si se presenta inminencia de parto pretérmino).

La finalización del embarazo es entre la semana 36-37 o antes, si se presenta alguna complicación materna o fetal. La vía del parto dependerá de la amnicidad, puesto que si es un embarazo monocorial – monoamniótico, la cesárea es la vía indicada, pero si se trata de un embarazo monocorial – biamniótico y el feto que primero se presenta está cefálico (independiente de la presentación del segundo feto) se podría dar prueba de trabajo de parto vía vaginal en instituciones con personal entrenado y experimentado, de lo contrario la terminación del embarazo sería por cesárea. (7)

Para los embarazos monocoriales que presenten RCIU selectivo, se aplicará la clasificación de Gratacos mencionada previamente (tabla 1) y se manejará de acuerdo con su estadio. En todos los casos se debe tomar una decisión multidisciplinaria con la unidad de neonatología para sopesar los riesgos de un nacimiento prematuro extremo versus los riesgos de la continuación del embarazo.

Para los embarazos bicoriales se sugiere a partir de la ecografía de detalle anatómico (entre semanas 18 y 23+6), realizar seguimiento con ecografía obstétrica cada 4 semanas. Se recomienda aplicación de ciclo de esteroides para maduración fetal a partir de la viabilidad que se maneje en cada unidad neonatal, sin embargo, esta recomendación, así como en los monocoriales, debe evaluarse en forma individual para no exponer a los fetos a dosis repetidas de esteroides que pueden ser nocivas para el neurodesarrollo fetal, además de neuroprotección fetal antes de la semana 32 (si se presenta inminencia de parto pretérmino). La finalización será entre la semana 37-38 o antes si se presenta alguna complicación. La vía del parto podría ser vaginal si se presentan las condiciones mencionadas previamente, de lo contrario el parto tiene indicación de terminar vía cesárea. (7)

Para los embarazos bicoriales que presenten discordancia del peso, se sugiere evaluación de biometría fetal, doppler cada 2 semanas y finalización del embarazo sopesando los riesgos de un nacimiento prematuro extremo versus los riesgos de la continuación del embarazo como se interpreta en un embarazo único.

Hasta hace poco no se encontraba utilidad en la realización de cervicometría de rutina a las gestaciones gemelares por no existir una estrategia clara de prevención de parto pretérmino, hoy día se recomienda la medición cervical en gestación múltiple porque ya está probado que pacientes con cérvix corto (menores a 25 mm) en semana 20 se beneficiaran de progesterona vaginal para la prevención de parto pretérmino y parece que los cuellos menores de 15 mm también obtendrían un beneficio adicional con el cerclaje, pero esto último, está por determinarse más claramente.

Conclusiones

- Los embarazos múltiples requieren seguimiento más estricto por parte de médicos expertos, con experiencia en alto riesgo obstétrico y medicina materno fetal que puedan determinar con certeza desde el inicio los factores que determinaran el desenlace de ese embarazo. (16)
- El seguimiento del embarazo múltiple dependerá de la corionicidad, amnicidad, número de fetos y presencia o no de morbilidad materna o fetal.
- Las complicaciones que se pueden producir en un embarazo monocorial son STFF, TRAP, TAPS. Se asocian a altas tasas de mortalidad y desenlaces adversos, por lo que requieren manejo especializado.
- Las complicaciones que pueden afectar cualquier tipo de embarazo múltiple son las restricciones del crecimiento fetal, muerte de uno o varios fetos. Esta última asociada en un 30 % a neuromorbilidad o muerte del otro feto.
- Embarazos monocoriales monoamnióticos requieren hospitalización desde la semana 25 para vigilancia fetal cada 24 a 48 horas, y terminación del embarazo por cesárea entre semana 32 y 34.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

- Embarazos monocoriales biamnióticos requieren seguimiento cada 2 semanas a partir de la semana 16 con ecografía y doppler fetal. Finalización del embarazo entre semana 36 y 37, la vía del parto por lo general es cesárea.
- Embarazos bicoriales requieren seguimiento ecográfico cada 4 semanas a partir de la ecografía de detalle anatómico. Finalización del embarazo entre semana 37 y 38. La vía del parto por lo general es cesárea, aunque podría darse trabajo de parto si el primer feto que se presenta esta cefálico.

Lecturas recomendadas

1. Cecatti JG. Multiple Pregnancy : Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity Gestação múltipla : epidemiologia e associação com morbidade materna e perinatal. Rev Bras Ginecol Obs. 2018;40:554–62.
2. Bender W. Screening for Aneuploidy in Multiple Gestations The Challenges and Options. Obstet Gynecol Clin NA [Internet]. 2019;45(1):41–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.004>
3. Simpson LL. Ultrasound in twins : Dichorionic and monochorionic . Semin Perinatol. 2013;37:348–58.
4. Laurichesse-delmas H, Jacquetin B, Lémery D. Quel prélèvement choisir pour les grossesses gémellaires : choriocentèse ou amniocentèse ? Which invasive diagnostic procedure should we use for twin pregnancies : J Gynécologie Obs Biol la Reprod [Internet]. 2009;38(8):S39–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315\(09\)73558-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315(09)73558-6)
5. Gratacós E. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30:28–34.
6. Rigby A. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies : a systematic review and. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2019;126:569–78.
7. ACOG. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. Obstet Gynecol. 2014;123(5):1118–32.
8. Kilby MD BL on behalf of the RC of O and G. Management of Monochorionic Twin Pregnancy. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2016;124:e1–45.
9. Senat M V, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1320–4.
10. Djaafri F, Stirnemann J, Mediouni I, Colmant C, Ville Y. Twin-twin transfusion syndrome e What we have learned from clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med [Internet]. 2017;22(6):367–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.08.005>
11. Lewi L, Lewi P, Diemert A, Jani J, Gucciardo L, Miegheem T Van, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks ' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2008;493(November):1–7.

- 12.** Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:136–44.
- 13.** Buyukkaya A, Tekbas G, Buyukkaya R. Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence ; Characteristic Gray-Scale and Doppler Ultrasonography Findings. *Iran J Radiol.* 2015;12(3):12–4.
- 14.** Mian A, Gabra NI, Sharma T, Topale N, Gielecki J, Tubbs RS, et al. Conjoined Twins : From Conception to Separation , a Review. *Clin Anat.* 2017;396(March):385–96.
- 15.** Shub A, Sp W, Shub A, Sp W. Planned early delivery versus expectant management for monoamniotic twins (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD008820.
- 16.** Khalil A, Rodgers,M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:247–263.

Capítulo 17

Hemorragia posparto primaria: aspectos recientes acerca de los medicamentos y terapia transfusional

Gladis Adriana Vélez Álvarez

Medica Gineco-obstetra, Magíster en salud pública
Profesora asociada, Directora de Nacer/SSR
Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia

Introducción

De acuerdo a las estimaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), UNICEF, UNFPA y el Banco Mundial, entre el año 2000 y 2017, la razón de mortalidad materna (RMM) se redujo en el mundo en un 38 %, pasando de 342 a 211 por 100.000 nacidos vivos, para un promedio anual de reducción del 2 %. Las diferencias entre los países, según su nivel de ingreso, siguen siendo abismales. En los de bajos ingresos la RMM se estima en 415 por 10000 nacidos vivos (n.v.), que es 40 veces el promedio de los países de Europa (10; I.C: 9-11). **(1)**

Según este mismo informe, en Colombia, la RMM pasó de 94 en el año 2000 a 83 por 100.000 n.v. en 2017, para una reducción del 12 % en el periodo y un porcentaje anual de cambio de 0.8 (I.C.: -0.4- 1.7). Esto contrasta con las cifras oficiales del país. El último informe del evento del Instituto Nacional de Salud, presentó una RMM de 51,3 por 100.000 n.v para 2017; para 2019, el número de casos de muertes maternas fue de 276, la RMM de 43,3 y la primera causa muerte, la hemorragia con el 19,1 % de los casos. **(2)**

Existen una serie de medidas que se deben implementar, **(3)** para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad por hemorragia, acciones que tienen que ver con la preparación en cada institución donde se atienden partos, el control prenatal y la atención del parto.

La preparación institucional incluye:

- Establecer un equipo de respuesta y la cadena de llamadas para cuando se presente la emergencia.
- Tener tarjetas disponibles con listas de chequeo, dosis de medicamentos y descripción de procedimientos entre otros.
- Establecer programas para la difusión de los protocolos y realizar simulacros periódicos.
- Establecer protocolos para el suministro de hemocomponentes y de trasfusión masiva.
- Establecer comités para el mejoramiento de la calidad en la atención perinatal.
- Realizar análisis colectivos con el grupo que atendió el caso, después de cada evento.

En el control prenatal:

- Buscar y tratar la anemia.
- Tamizar para anemia de células falciformes y talasemia en aquellas mujeres con factores de riesgo que hagan sospecharlas.
- Realizar ecografía para evaluar la implantación placentaria en las pacientes con factores de riesgo para acretismo.
- Promover y realizar acciones para facilitar el parto institucional.
- Identificar las pacientes con creencias religiosas que impidan o limiten el uso de hemocomponentes.

En el parto:

- Realizar siempre el manejo activo del alumbramiento.
- Evitar el uso rutinario de la episiotomía.
- Recurrir al parto intervenido (uso de fórceps) solo a aquellos casos con clara indicación.
- Usar compresas tibias en el periné.
- En lo posible, cuantificar de manera objetiva las pérdidas sanguíneas y controlar los signos vitales de manera periódica en el posparto.

De todas las anteriores, quizás las más importantes sean la atención institucional del parto y el uso de un agente uterotónico para el manejo activo del alumbramiento. Desde finales de la década de los años 90, la aplicación de un agente uterotónico para reducir el riesgo de hemorragia posparto ha sido una recomendación paradigmática; sin embargo, los estudios no han logrado determinar con certeza cuál o cuáles son los agentes más efectivos y las dosis más adecuadas.

La guía de OMS de diciembre 2018, constituye el cuerpo de recomendaciones más reciente, útiles para la práctica y generado a partir de la maraña en que se ha convertido el análisis de la evidencia en este tema. **(4)** Las recomendaciones generales se pueden resumir en lo siguiente:

- Se recomienda el uso de un agente uterotónico efectivo en todos los partos para la prevención de la hemorragia posparto. Solo debe utilizarse uno de los siguientes agentes: oxitocina, metergina o metilergonovina, misoprostol, carbetocina, o la combinación a dosis fijas de oxitocina y metilergonovina (no disponible en nuestro medio).

- Si todos los medicamentos uterotónicos están disponibles, la oxitocina es la elección.

Las dosis y especificaciones de cada uno son:

- Oxitocina: 10 U.I. Vía intramuscular (I.M.) o intravenosa (I.V.)
- Carbetocina: se recomienda el uso de 100 µg I.M. o I.V. en todos los partos para la prevención de la HPP en aquellos contextos en los que el costo de la carbetocina sea similar al de los otros uterotónicos.
- Misoprostol: 400 o 600 µg vía oral (V.O.).
- Ergometrina/metilergometrina: la dosis recomendada es de 200 µg, I.M. o I.V.
- Si la oxitocina no está disponible (o su calidad no puede ser garantizada), cualquiera de los otros uterotónicos, es una opción adecuada.
- En contextos donde no existen trabajadores de la salud entrenados para la administración de uterotónicos inyectables, se recomienda la administración por trabajadores comunitarios de misoprostol 400 a 600 µg V.O. para la prevención de la HPP.

¿Hay algo nuevo acerca del uso de los medicamentos?

Los estudios siguen enfocados en el tema de la prevención, y el medicamento al que se le ha dado mayor relevancia en los últimos años, es la carbetocina. Los resultados de estos estudios, en algunos casos ratifican las recomendaciones de OMS, pero en otros generan más incertidumbre que certezas.

Una revisión sistemática de Cochrane publicada en 2019, que evaluó el manejo activo frente al expectante, concluyó que, para mujeres con diferentes niveles de riesgo de sangrado, es incierto si el manejo activo del alumbramiento reduce el riesgo de HPP > 1000 mL. (RR: 0.34; I.C.: 95% 0.14 – 0.87), 3 estudios, 4636 mujeres, I²=60%; muy baja calidad de la evidencia según GRADE. (5)

Otra revisión sistemática, también de 2019 (actualización de una de 2013), que evaluó el papel de la oxitocina en el tercer período del parto, incluyó 23 ensayos, con 10.018 mujeres, concluyó que la oxitocina profiláctica comparada con ningún uterotónico o con placebo podría reducir el riesgo de hemorragia de 500 mL (4.162 mujeres; 6 estudios;) y de

HPP > 1000 mL. En ambos casos, resultado incierto por la baja calidad de la evidencia. (6)

De manera inexplicable un metanálisis en red, de 196 ensayos y 35.559 mujeres, que fue publicado en diciembre de 2018, incluido en la revisión de OMS, no fue tenido en cuenta en esta última revisión de Cochrane mencionada. El objetivo de este metanálisis fue identificar los medicamentos más efectivos para la prevención de la hemorragia posparto. Todos los agentes uterotónicos fueron efectivos para prevenir la HPP > 500 mL cuando se compararon con placebo o ningún tratamiento; para este resultado, los tres medicamentos más efectivos fueron la combinación de ergometrina más oxitocina, misoprostol más oxitocina, y la carbetocina.

Para la prevención de la HPP > 1000 mL, todos los medicamentos, excepto la ergometrina y las prostaglandinas inyectables, fueron efectivos cuando se compararon con placebo o ningún tratamiento. Evidencia de alta confianza sugiere que no hay mucha diferencia entre las combinaciones ergometrina más oxitocina o misoprostol más oxitocina cuando se comparan con la oxitocina sola para este resultado. Evidencia de baja confianza sugiere que no hay diferencia entre ergometrina y oxitocina, y la evidencia para carbetocina fue de muy baja calidad. A pesar de este efecto relativamente comparable entre todos los uterotónicos y la oxitocina, y la pobre o baja calidad de la evidencia, los medicamentos mejor clasificados según los resultados del estudio, fueron las combinaciones de ergometrina más oxitocina y misoprostol más oxitocina y la carbetocina.

Como era de esperarse, los medicamentos con el peor perfil para náuseas, vómito, hipertensión y cefalea fueron la ergometrina y la combinación ergometrina- oxitocina; para fiebre y escalofrío, misoprostol y la combinación misoprostol-oxitocina. Los medicamentos con el mejor perfil de efectos secundarios fueron la carbetocina y la oxitocina. (7)

Cuando el análisis se limita a los estudios de alta calidad o con bajo riesgo de sesgos por su financiación, la carbetocina pierde su puesto, mientras que las combinaciones ergometrina más oxitocina y ergometrina-misoprostol lo mantienen. (8)

Ante este panorama incierto, y conociendo que la carbetocina en la mayoría de los contextos es casi 100 veces más cara que la oxitocina, surge la necesidad de indagar si realmente se justifica su uso pagando este costo extra. Profundizando

en el análisis de los estudios incluidos en la revisión de la guía de la OMS, y otros publicados en fecha posterior, se intentará dar respuesta a dos preguntas:

- ¿La carbetocina termoestable es una alternativa mejor o por lo menos tan buena como la oxitocina?
- ¿Cuál es la utilidad real de la carbetocina en pacientes con y sin factores de riesgo adicionales para hemorragia posparto?

Lo primero que se debe tener en cuenta para hablar de efectividad de una intervención, es cuál es el resultado que se va a medir. En el tema de hemorragia posparto el resultado más importante sería, sin lugar a dudas mortalidad, pero por su baja frecuencia es muy pocas veces incluido en los estudios. Los resultados que se miden de manera más consistente son HPP > 500 mL y HPP > 1000 mL. A pesar de que las definiciones varían según las guías, hay consenso en que la mayoría de las mujeres sanas podrán tolerar pérdidas mayores a 500 mL y aunque este volumen debe implicar mayor vigilancia, sólo hasta que la pérdida estimada supere los 1000 mL o haya signos de inestabilidad, se considerará que la mujer está sufriendo una HPP. (9)

Carbetocina termoestable, ¿cuál es la evidencia?

Una de las dificultades para el uso seguro de la oxitocina es la necesidad de garantizar la cadena de frío (entre 2° y 8° centígrados) para mantener su estabilidad, lo cual es a veces difícil en los países de bajos y medianos ingresos. Para examinar esta cuestión, la OMS realizó un estudio (CHAMPION TRIAL), para comparar la efectividad de la aplicación de 100 µg de carbetocina termoestable con 10 U.I. de oxitocina para la prevención de hemorragia posparto en pacientes con parto vaginal, ambas por vía I.M. Se trató de un ensayo de no inferioridad, doble ciego, aleatorizado y realizado en 23 hospitales de 10 países. El estudio, cuyos resultados fueron publicados en junio de 2018, mostró que la carbetocina no fue inferior a la oxitocina para prevenir la hemorragia mayor de 500 mL, pero no pudo demostrarse no inferioridad para hemorragia mayor a 1000 mL. (10). A pesar de estos resultados que no fueron tan alentadores como se esperaba, la empresa farmacéutica productora de la carbetocina y que financió el estudio, debe cumplir un acuerdo de producir y comercializar en los países de bajos y medianos ingresos, una carbetocina termoestable que

tendrá un precio apenas unos centavos de dólar por encima del de la oxitocina, esto haría factible la recomendación de la OMS de usar la carbetocina como alternativa a la oxitocina.

¿Cuál es la utilidad real de la carbetocina en pacientes con y sin factores de riesgo adicionales para hemorragia posparto?

Indudablemente, la carbetocina es un medicamento eficaz para prevenir la hemorragia posparto cuando se compara con placebo o ningún tratamiento. Dos ensayos clínicos compararon la administración de 100 µg de carbetocina uno con placebo y otro con ningún tratamiento, en mujeres sometidas a cesárea, para prevenir la HPP > 500 mL y > 1000 mL. Al analizar la evidencia directa derivada de estos dos estudios, así como la indirecta de otros ensayos, la carbetocina se asoció con una reducción sustancial del riesgo de HPP > 500 mL y > 1000 mL, la necesidad de uterotónicos adicionales, transfusión, la cantidad promedio de sangre perdida y la disminución de la hemoglobina. (11)

En el metanálisis en red, se incluyeron 23 estudios aleatorizados (33.266 mujeres) comparando la carbetocina con la oxitocina, 6 estudios (30.338 mujeres) incluyeron solo mujeres con parto vaginal, 16 estudios (2.871 mujeres) solo mujeres con parto por cesárea. En cuanto a los factores de riesgo adicionales para HPP, 21 estudios (3.511 mujeres) incluyeron sólo mujeres con alto riesgo para HPP y 2 (29.755 mujeres) incluyeron mujeres con alto y bajo riesgo para HPP. La dosis de carbetocina fue siempre de 100 µg, administrada vía I.V. en 19 ensayos (3.137 mujeres) e I.M. en tres (30.009 mujeres). Las dosis y formas de administración de la oxitocina fueron muy variadas, 5 o 10 unidades en bolo I.V. o I.M. hasta 20 o 30 unidades en perfusión y múltiples combinaciones de dosis y vías.

Según la evidencia recopilada en este metanálisis en red, la carbetocina comparada con la oxitocina está asociada con una reducción sustancial del riesgo de HPP > 500 mL, el uso de uterotónicos adicionales y la pérdida promedio estimada. Sin embargo, no hay ninguna diferencia o esta es muy pequeña, para HPP > 1000 mL, muerte materna, ingreso a unidades de cuidado intensivo, transfusión o la hemoglobina media antes y después del parto. Tampoco hubo diferencia o esta fue mínima, en cuanto a efectos secundarios como náusea, cefalea, fiebre, escalofríos o dolor abdominal. Los análisis de subgrupos no mostraron

ninguna diferencia para el resultado de HPP > 500 o > 1000 mL, en cuanto la vía del parto, el sitio de atención, la presencia de factores de riesgo o el régimen de oxitocina utilizado. Es decir, según la evidencia acumulada hasta el presente no hay estudios que puedan sustentar el uso de carbetocina, para prevenir la HPP > 1000 mL, que es la clínicamente importante, no importa la vía del parto ni la presencia o no de factores de riesgo. (11)

A pesar de la incertidumbre derivada del análisis de la evidencia, ya se han realizado algunos análisis de costos. Uno de ellos fue realizado en por el Instituto Nacional de Salud del Reino Unido, a partir de los resultados del metanálisis en red ya mencionado. En términos de costo efectividad, para parto vaginal, cuando se excluyen los eventos adversos, los mejores medicamentos son la combinación ergometrina-oxitocina y carbetocina; la primera es la más económica y la segunda la más efectiva. Cuando se incluyen en análisis los eventos adversos, las estrategias que dominan son la oxitocina y la carbetocina. La oxitocina, como la menos costosa y carbetocina como la más efectiva. Los resultados para cesárea fueron inciertos debido a la gran cantidad de datos faltantes en el estudio de insumo que fue el metanálisis en red ya mencionado. (8)

Un análisis económico realizado en Colombia, concluyó que, de acuerdo al modelo desarrollado, en caso de cesárea electiva, la carbetocina es la mejor alternativa, no así en parto vaginal, donde es más costosa con la misma efectividad. Es necesario mencionar que en este estudio, para ambos eventos (parto vaginal o cesárea) el modelo partió de la probabilidad de HPP > 500 mL cuando sabemos que las pérdidas en cesárea suelen ser casi siempre mayores a este valor; adicionalmente el estudio fue financiado por Biopas Laboratories of Colombia, que tiene como aliado estratégico a Ferring Pharmaceuticals, la compañía que comercializa la carbetocina. (12)

Una revisión sistemática sobre los estudios de costo efectividad, publicada en mayo de 2019, mostro que para parto vaginal en escenarios con bajo acceso a la atención institucional, el misoprostol es una alternativa costo-efectiva, comparado con no usar ningún medicamento. Con relación al parto por cesárea, la carbetocina pudiera ser más costo efectiva que la oxitocina, y la segunda opción sería la combinación de misoprostol y oxitocina, pero los autores resaltan que estos últimos resultados son muy inciertos. Los autores concluyen que la evidencia sobre

costo efectividad no es generalizable a los diferentes contextos, y que la elección del medicamento debe estar altamente influenciada por el precio de los medicamentos y los factores de cada país. (13)

Algunos aspectos recientes en trasfusión en hemorragia obstétrica

El primer mensaje en cuanto a transfusión en la paciente obstétrica es que hay exceso de guías, pero muy pocas recomendaciones prácticas, y la mayoría de las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos. Colombia adoptó la Guía Australiana como la Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el uso de componentes sanguíneos, el módulo 5 es el específico de obstetricia. Las recomendaciones en español pueden consultarse en el portal de Ministerio. (14,15)

Entre los puntos de buena práctica de esta Guía, se destaca que en las pacientes obstétricas con sangrado que se encuentran en estado crítico, la aplicación de un protocolo estructurado, que incluya el uso temprano de glóbulos rojos y/o un protocolo de transfusión masiva puede disminuir el riesgo de morbilidad y mortalidad. En las pacientes sin sangrado activo, la decisión de una transfusión debe tomarse siempre teniendo en cuenta el estado clínico de la paciente y no sólo el resultado de hemoglobina.

Para aquellas pacientes que luego de la evaluación la requieran, es adecuado iniciar con una sola unidad de glóbulos rojos y reevaluar la paciente para definir la necesidad de transfusión adicional, o, una nueva medición del nivel de hemoglobina.

En cuanto a las recomendaciones, se destacan las que resaltan la importancia del aprestamiento de los servicios que tienen atención de pacientes obstétricas. Todos deben tener procedimientos previamente establecidos para el tratamiento de la paciente con sangrado crítico. Esto incluye protocolos de comunicación con el servicio transfusional y transporte, y acceso a expertos en medicina transfusional. Los hospitales de baja complejidad también deben elaborar planes que permitan reducir al mínimo el retraso en el acceso a los productos sanguíneos.

Hemorragia posparto primaria: aspectos recientes acerca de los medicamentos y terapia transfusional

En cuanto a los aspectos específicos de los hemocomponentes se destacan las siguientes recomendaciones:

- En general un conteo de plaquetas igual o superior a 50.000 se considera adecuado para el parto vaginal o por cesárea.
- En las pacientes obstétricas sin sangrado (excluido también el interno) con pruebas de coagulación normales, no está indicada la trasfusión de plasma ni crioprecipitado.
- Los protocolos de transfusión masiva deben adaptarse para las pacientes obstétricas, ya que, en ellas, los niveles de fibrinógeno cercanos a 200 mg/dL son indicativos de trastornos fisiológicos críticos y se asocian con hemorragia grave.

Una revisión cualitativa de las Guías de hemorragia posparto que daban recomendaciones de trasfusión y las guías específicas de trasfusión, encontró que las descripciones de como ordenar los hemocomponentes eran muy limitadas en las diferentes guías. La frecuencia de cada cuanto tiempo pedir los controles de laboratorio también está pobremente descrita en las guías, y sólo un panel de expertos recomendó controles de coagulación cada 45 a 60 minutos. Tampoco identificó acuerdo entre las diferentes guías acerca de cuándo administrar plasma. (16) Una revisión más reciente del tema, aborda algunos de estos aspectos. (17)

Si bien hay consenso en cuanto a la importancia de implementar protocolos de trasfusión masiva, no hay acuerdo entre las diferentes sociedades en cuanto a su composición. La relación óptima glóbulos rojos: plasma, es aún objeto de debate. Aunque una revisión reciente concluyó que no había evidencia suficiente para recomendar relaciones 2:1:1 o 1:1:1, entre glóbulos rojos, plasma y plaquetas, la mayoría de los centros médicos en Estados Unidos emplean relaciones 1:1 entre glóbulos rojos y plasma.

Aún existe controversia en cuanto al valor límite del fibrinógeno para empezar su reposición; sin embargo, parece razonable asumir la recomendación de mantenerlo por encima de 200 mg/dL, dada por Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos. También existe controversia en cuanto a cuál es el producto ideal para el reemplazo del fibrinógeno, pues no hay ensayos clínicos de buena calidad que

demuestren que es mejor el concentrado comparado con el crioprecipitado. Lo que sí parece claro, por ahora, es que el uso de concentrado de fibrinógeno de manera profiláctica en pacientes con alteración del fibrinógeno, pero sin sangrado, no tiene ningún beneficio.

Conclusiones

- La carbetocina es un medicamento efectivo para prevenir la HPP cuando se compara con placebo. Evidencia de baja calidad indica que pudiera ser más efectiva que la oxitocina en parto por cesárea.
- Los estudios de costo efectividad no son generalizables y tampoco han logrado demostrar hasta ahora, un beneficio real del uso de carbetocina sobre la oxitocina.
- Las recomendaciones de la OMS de 2018 para prevención de la HPP siguen vigentes a la luz de la evidencia recopilada hasta ahora.
- Existe controversia en la mayoría de los aspectos en la trasfusión en la paciente obstétrica; se requieren más estudios específicos en esta población, dadas las diferencias tan grandes en su perfil de coagulación, comparada con la población general.

Lecturas recomendadas

1. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. República de Colombia. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento de mortalidad materna. Período epidemiológico XII. Colombia. Consultada desde <https://www.ins.gov.co/buscador- eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20MATERNA%20PE%20XII%202019.pdf> el 20 de enero de 2020.
3. Evensen A, Anderson J, Fontaine P. Postpartum hemorrhage: Prevention and treatment. *American Family Physician*. 2017 vol: 95 (7) pp: 442-449
4. World Health Organization. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD007412. DOI: 10.1002/14651858.CD007412.pub5.
6. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub3.
7. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD011689. DOI: 10.1002/14651858.CD011689.pub3.
8. Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Pickering K, Merriel A, Gee H, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2019; 23(9).
9. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018; 219(2):162–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.013>
10. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, Osoti A, Owa OO, Misra S, et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Engl J Med*. 2018; 379(8):743–52. doi: 10.1056/NEJMoa1805489.
11. Gallos ID, Coomarasamy A, Carbetocin: Worth the extra expense?, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.001>
12. Gil-Rojas Y, Lasalvia P, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Cost-effectiveness of carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage resulting from uterine atony in women at high-risk for bleeding in Colombia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40:242–250.
13. Lawrie T, Rogozińska E, Sobiesuo P, Vogel J, Ternent L, Olufemi O. A systematic review of the cost-effectiveness of uterotonic agents for the prevention of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Jul;146(1):56-64. doi: 10.1002/ijgo.12836. Epub 2019 May 20.
14. República de Colombia. Ministerio de Salud y protección social. Guía de práctica clínica para el uso de componentes sanguíneos. Consultada desde: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx el 25 de enero de 2020.

15. The National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 5 – Obstetrics and Maternity, which is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial- ShareAlike 3.0 Australia licence.

16. Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, Tzabazis A, Shander A, Goodnough LT et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg.* 2017; 124(1):216–232. doi:10.1213/ANE.0000000000001473

17. O'Brien K, Shainker S, Lockhart E. Transfusion Management of Obstetric Hemorrhage. *Transfusion Medicine Reviews* 32 (2018) 249–255.

Capítulo 18

Trombopprofilaxis durante la gestación y el puerperio

Samara Guzmán Ibarra

Residente de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia

Introducción

Los eventos tromboembólicos se presentan en 1 - 2 /1.000 embarazos, y a pesar de que el riesgo absoluto es bajo, son causas importantes de morbilidad materna. (1) Se calcula que corresponden al 3,2 % de las muertes maternas directas a nivel mundial, y en los países desarrollados es la segunda causa de mortalidad materna con el 13,2 % de los casos. (2) Este hecho puede explicarse por los cambios en la demografía de la población, como la obesidad, el aumento de la edad materna y el aumento de las tasas de parto por cesárea. De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), en su informe de junio de 2019, la enfermedad tromboembólica es responsable del 2,1 % de las muertes maternas directas (ocupando el quinto lugar, después de los trastornos hipertensivos, la hemorragia obstétrica, la sepsis y el aborto). (3)

Dado que el 80 % de los casos de tromboembolismo en el embarazo son de origen venoso, en general se habla de tromboembolismo venoso (TEV) para referirse a esta entidad.

El diagnóstico, la prevención y el tratamiento del TEV asociado al embarazo son particularmente difíciles debido a la necesidad de considerar el bienestar fetal y materno. Las pautas internacionales actuales sobre tromboprofilaxis varían en detalles, pero todas las estrategias se basan en la identificación del factor de riesgo y la tromboprofilaxis para las pacientes de mayor riesgo.

Todas las pautas aconsejan que los médicos piensen críticamente sobre los factores de riesgo de cada paciente durante el embarazo y el posparto.

Enfermedad tromboembólica en el embarazo

En general, el tromboembolismo arterial es más común que el tromboembolismo venoso, pero en la población en edad fértil, el tromboembolismo venoso (TEV) es más común y representa el 80 % de los casos. (4) Los factores de riesgo clásicos para TEV incluyen: trauma, cáncer, cirugía, uso de anticonceptivos hormonales, uso de terapia hormonal para la menopausia, embarazo y posparto, inmovilidad, antecedente de tromboembolismo venoso y los estados de hipercoagulabilidad por trombofilias.

La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) es 4 a 5 veces más frecuente en las gestantes, e incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). (5)

Las mujeres que desarrollan TVP asociada al embarazo tienen un riesgo sustancial de síndrome posttrombótico e hipertensión pulmonar, con el consiguiente deterioro de la calidad de vida. (4) El mayor riesgo en obstetricia se explica porque los cambios fisiológicos protegen a la mujer contra los desafíos hemorrágicos del aborto y el parto; de esta manera, durante el embarazo y el puerperio las mujeres permanecen en un estado "hipercoagulable". La **figura 1** muestra los factores que explican el aumento del riesgo tromboembólico en la gestación, de acuerdo con la clásica Triada de Virchow.

Triada de Virchow

Estasis venosa

- Compresión de las venas pélvicas por el útero grávido
- Compresión exagerada de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha
- Disminución del tono del músculo liso venoso mediado por hormonas

Alteración de la coagulación

- Incremento de los factores: fibrinógeno; Factor V, VII, VIII, IX, XII, X, XIII; factor de von Willebrand
- Disminución de anticoagulantes (proteína S)
- Resistencia a la proteína C
- Disminución de fibrinólisis (aumento de los inhibidores del activador del plasminógeno PAI-1 y PAI-2)

Daño endotelial

- Distensión y compresión venosa
- Lesión directa en el parto y trauma quirúrgico
- Infecciones

Figura 1. Factores relacionados a riesgo de trombosis en la gestación.

La TVP materna predomina en el miembro inferior izquierdo (80% versus 55% en población general) debido a la compresión venosa pélvica por el útero y la que ejerce la arteria iliaca derecha sobre la vena iliaca izquierda (anatomía de May- Thurner). (5) Asimismo, más del 70 % de las TVP en embarazo se presentan en el área iliofemoral comparado con solo 9 % (proporción 9:1) en la no embarazada donde la pantorrilla es la localización más frecuente. La TVP proximal otorga mucho mayor riesgo de TEP. (7)

Identificar los factores de riesgo

El riesgo de TEV se extiende a lo largo de los 3 trimestres, aunque el riesgo parece mayor en el tercer trimestre. (6) La TVP por sí sola, es más frecuente antes del parto, mientras que el TEP es más común en las primeras 6 semanas posparto (aunque un mayor riesgo de TEV persiste durante 12 semanas). (8)

No se recomienda la profilaxis universal durante el embarazo. Los esfuerzos en la prevención de TEV se han centrado en intervenciones para aquellas pacientes con factores de riesgo

adicionales al embarazo. (5,12) Los factores de riesgo pueden ser preexistentes, como antecedentes personales de TEV o trombofilia conocida, o, pueden surgir durante el embarazo, como el ingreso hospitalario o la necesidad de cirugía.

El factor de riesgo individual más importante para TEV en el embarazo es un antecedente personal de trombosis. El riesgo de TEV recurrente durante el embarazo aumenta de tres a cuatro veces (riesgo relativo, 3.5; IC 95%, 1.6-7.8). El 15% - 25% de todos los casos de TEV en el embarazo son eventos recurrentes.

El siguiente factor de riesgo individual más importante para TEV en el embarazo es la presencia de trombofilia. La trombofilia está presente en 20% - 50% de las mujeres que experimentan TEV durante el embarazo y el periodo posparto. Tanto las trombofilias adquiridas como las hereditarias aumentan el riesgo de TEV. (5)

En las **tablas 1 y 2** se resumen otros factores de riesgo asociados con la presencia de eventos tromboembólicos venosos durante el embarazo y puerperio.

Tabla 1. Factores de riesgo anteparto para el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos.

Factores de riesgo anteparto	
Factor de riesgo	OR ajustado Intervalo de confianza (IC 95 %)
Factores de riesgo preexistentes	
Factores de riesgo preexistentes	1,33 (1,10-1,60)
Várices en miembros inferiores	2,21 (1,55-4,76)
Diabetes preexistente	3,54 (1,13-11,0)
Enfermedad inflamatoria intestinal	3,5 (1,12-10,9)
Evento tromboembólico previo	7,97 (6,3-10,1)
Factores de riesgo derivados de las características o complicaciones durante el embarazo actual	
Técnicas de reproducción asistida:	2,8 (1,9-4,1)
· Con feto único	4,4 (2,4-8,3)
· Con dos o más fetos	5,4 (2,1-13,7)
· Síndrome de hiperestimulación ovárica	

Tabla 1. Continúa en la siguiente página.

Hiperemesis gravídica	2,5 (1,4-4,5)
Hemorragia durante la gestación	1,34 (1,09-1,64)
Embarazo múltiple	2,8 (1,9-4,2)
Hospitalización:	4,05 (2,23-7,38)
• Menor de 3 días	12,2 (6,65-22,7)
• Mayor o igual a 4 días	6,27 (3,74-10,5)
• Posterior al egreso hospitalario	
Infección durante la gestación	1,8 (1,22-2,67)

Tabla 2. Factores de riesgo posparto para el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos.

Factores de riesgo posparto	
Factor de riesgo	OR ajustado Intervalo de confianza (IC 95 %)
Edad materna 35-44 años	1,37 (1,23-3,01)
Índice de masa corporal:	1,7 (1,1-2,7)
• Sobrepeso	1,91 (1,18-3,11)
• Obesidad	6,36 (3,19-12,6)
• Obesidad mórbida	
Várices en miembros inferiores	3,97 (2,36-6,68)
Enfermedad inflamatoria intestinal	4,07 (1,73-9,57)
Evento tromboembólico previo	6,06 (4,03-9,12)
3 o más nacidos vivos	1,92 (1,22-2,99)
Factores de riesgo derivados de las características o complicaciones durante el embarazo actual	
Técnicas de reproducción asistida:	1,2 (0,6-2,8)
• Con feto único	3,9 (1,17-8,8)
• Con 2 o más fetos	
Hemorragia durante la gestación	1,54 (1,14-2,08)
Preeclampsia / eclampsia	4,41 (1,29-15,0)
Hospitalización:	4,05 (2,23-7,38)
• Menor a 3 días	12,2 (6,65-22,7)
• Mayor o igual a 4 días	6,27 (3,74-10,5)
• Posterior al egreso hospitalario	

Tabla 2. Continúa en la siguiente página.

Factores de riesgo derivados de las características o complicaciones del parto

Parto pretérmino	2,09 (1,39-3,13)
Cesárea	Electiva 2,47 (1,58-3,85) Urgencia 2,23 (1,50-3,3)
Óbito	7,17 (3,33-15,4)
Hemorragia posparto	1,78 (1,17-2,72)
Infección sistémica en el puerperio	3,72 (2,32 – 5,97)

Tablas 1 y 2, modificadas de: Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. Revista colombiana de ginecología y obstetricia. 2017; Vol 68, No 4 (268-304).

¿Es posible seguir una guía?

La incidencia relativamente baja de TEV dificulta los estudios prospectivos, por lo tanto, las recomendaciones para la práctica se basan principalmente en pequeños estudios retrospectivos, estudios epidemiológicos, opiniones de expertos y guías de consenso. Bates y cols., (9) han publicado revisiones de dichas guías, aclarando que las recomendaciones basadas en evidencia se sustentan, en gran medida, en estudios observacionales y se extrapolan de los datos en pacientes no embarazadas.

De igual manera, una revisión de Cochrane concluyó que la evidencia es insuficiente para hacer recomendaciones firmes para la tromboprolifaxis durante el embarazo. (10) En el trabajo publicado por Silva-Herrera y cols., realizado en 3 instituciones colombianas, una de ellas en Medellín, describen gran heterogeneidad en las conductas del personal médico con respecto a tromboprolifaxis, debido en parte a la variedad de las guías existentes y poca adherencia a la terapia. (11)

Los obstetras se enfrentan al desafío de evaluar si una paciente es candidata para tromboprolifaxis. Los esfuerzos se centraron inicialmente en pacientes con antecedentes de TEV. El enfoque ahora se ha ampliado para identificar a las personas en riesgo en función de varios factores, (5) estos factores de riesgo adicionales incluyen: edad mayor de 35 años, obesidad, parto por cesárea, raza negra, enfermedad cardíaca, enfermedad de células falciformes, diabetes, lupus sistémico, consumo de tabaco y embarazo múltiple. Se han informado varias estrategias de detección, pero ninguna se ha adoptado de manera uniforme.

El *Royal College of Obstetrics and Gynecology* utiliza un sistema de puntuación para determinar el nivel de riesgo y el tratamiento posterior de las pacientes obstétricas. A un paciente se le asignan puntos en función de sus factores de riesgo específicos para TEV. Una puntuación más alta se asocia con un mayor riesgo general de TEV, por ejemplo, para un paciente mayor de 35 años, fumadora y que tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 40 kg / m², se recomienda considerar la tromboprolifaxis desde el primer trimestre. (12)

El *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG, por sus siglas en inglés) utiliza una estrategia de detección basada en los antecedentes personales y familiares de TEV, la presencia de trombofilia de bajo o alto riesgo y otros factores de riesgo. (5)

El *American College of Chest Physicians* (ACCP, por sus siglas en inglés) clasifica los factores de riesgo en grupos mayores y menores. Si están presentes al menos 1 factor de riesgo mayor o 2 factores de riesgo menores, el paciente califica para la profilaxis. (15)

Las recomendaciones que se revisan en este artículo son las comprendidas en esas 3 guías, y en la guía de práctica clínica de Colombia. (14)

Aspectos clave

- La heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF) son seguras y efectivas para su uso en el embarazo.
- Ni la dosificación profiláctica ni la dosificación intermedia de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada requieren la monitorización de los niveles de anti-Xa o el tiempo de tromboplastina parcial activada.
- La dosis estándar de heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada pueden ser inadecuada en la población obesa. Se debe considerar una dosificación mayor o basada en el peso.

Métodos para la tromboprofilaxis

La prevención de la trombosis se puede lograr mediante métodos mecánicos o farmacológicos. Los beneficios de la tromboprofilaxis farmacológica para prevenir la aparición de TEV deben equilibrarse con el mayor riesgo de hemorragia durante el embarazo, el parto y el periodo posparto. Existe una amplia variación entre las recomendaciones con respecto a las indicaciones, la dosis y la duración de la tromboprofilaxis para la paciente embarazada.

Las estrategias mecánicas para prevenir el TEV incluyen la deambulacion temprana después de la cirugía, medias de compresión venosa graduadas o dispositivos de compresión neumática, todos destinados a disminuir la estasis venosa. Se ha encontrado que todos los métodos mecánicos reducen el riesgo de trombosis venosa profunda en dos tercios, en pacientes quirúrgicos generales. (13) Hay poca evidencia de la eficacia de estos métodos en el embarazo porque no hay estudios a gran escala.

El ACOG recomienda el uso de métodos mecánicos para todas las mujeres sometidas a cesárea que aún no están en tromboprofilaxis farmacológica (5) y la guía de práctica clínica de Colombia también se acoge a esta recomendación. (14)

Medicamentos usados en tromboprofilaxis farmacológica

Heparinas. Las heparinas incluyen heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (LMWH). Se han usado en el embarazo durante varias décadas (15) por la mayoría de las pacientes que requieren anticoagulación (con la excepción de las que portan válvulas cardíacas mecánicas). Se consideran más seguras que otros anticoagulantes.

Las heparinas no atraviesan la placenta y no están asociadas con efectos teratogénicos cuando se usan durante el embarazo y, por lo tanto, son la primera opción de terapia anticoagulante para la mayoría de las indicaciones durante el embarazo. Como no se absorben eficazmente por vía oral, son seguras para su uso durante la lactancia. Ninguno de los dos tipos se asocia con una pérdida ósea significativa cuando se usan en dosis profilácticas durante el embarazo. (5)

Las ventajas potenciales a corto y largo plazo de las HBPM incluyen: menos episodios de sangrado, una respuesta terapéutica más predecible, un menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (HIT, por sus siglas en inglés) y una vida media más larga. Las guías la recomiendan como el medicamento de primera elección para la tromboprofilaxis. (5,14)

La HNF es una alternativa razonable para pacientes con insuficiencia renal y para las pacientes en preparación para el parto que puedan necesitar intervenciones quirúrgicas urgentes (ya que tiene una vida media más corta).

La **tabla 3** muestra las contraindicaciones para el uso de HBPM.

Contraindicaciones para el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Trastorno conocido que ocasione sangrado: hemofilia, enfermedad de von Willebrand, coagulopatías adquiridas

Hemorragia antenatal o posparto activa

Mujeres que tengan factores de riesgo para hemorragia obstétrica mayor (p. ej.: placenta previa)

Trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 75 ,000/cc)

Evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico reciente (últimas cuatro semanas)

Enfermedad renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²)

Tomada de: Guía de práctica clínica de Colombia, 2017.

La **tabla 4** muestra las dosis de las heparinas en profilaxis.

Tabla 4 Dosis recomendadas de heparina.

Peso	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
< 50 kg	20 mg/día	2500 U/día	2850 U/día (0,3 mL)
50-90 kg	40 mg/día	5000 U/día	
91-130 kg	60 mg/día	7500 U/día	
131-170 kg	80 mg/día	10.000 U/día	
Dosis para anticoagulación	1mg/kg/dosis cada 12 horas	5000 U cada 12 horas	171 U/kg/día

Tomada de: Guía de práctica clínica de Colombia, 2017.

Warfarina. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina cruzan la placenta. El uso de AVK se ha asociado con defectos congénitos y en lo posible debe evitarse en el embarazo. Los efectos adversos varían según el trimestre en el que se usan y parecen depender de la dosis.

El embrión es más vulnerable entre las 6 – 12 semanas de gestación, estos medicamentos inhiben la formación de proteínas dependientes de la vitamina K, que son vitales para la formación del cartílago y el hueso. Esto puede dar como resultado la embriopatía típica de warfarina, que se caracteriza por hipoplasia nasal y de extremidades y punteado de las epífisis. Las estimaciones de la incidencia de la embriopatía por warfarina varían del 5% al 6% en series de casos de mujeres con válvulas cardíacas mecánicas que la han usado durante el embarazo. Las dosis diarias de warfarina > 5 mg en comparación con las dosis ≤ 5 mg se asociaron con un mayor riesgo de embriopatía y pérdida del embarazo.

Más adelante en el embarazo, especialmente durante el parto vaginal, existe un mayor riesgo de hemorragia cerebral fetal. Durante la lactancia, el uso de AVK no está contraindicado, ya que solo se excretan fracciones mínimas en la leche materna.

Las guías revisadas recomiendan su uso exclusivamente en las mujeres embarazadas con válvulas cardíacas mecánicas con alto riesgo de trombosis. **(5,12,16)**

Anticoagulantes orales directos. Los inhibidores orales directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (p. ej., rivaroxabán, apixaban, edoxabán), denominados colectivamente anticoagulantes orales directos (DOAC), no deben usarse durante el embarazo debido al aumento de los riesgos reproductivos (estudios en animales) y la insuficiencia de datos de seguridad y eficacia (estudios en humanos). Tampoco deben administrarse a mujeres que están amamantando (en estudios animales cruzan la barrera placentaria y pasan la leche materna). **(16)**

Otros anticoagulantes. Al igual que las heparinas, el danaparoide es un inhibidor indirecto del factor Xa que se ha utilizado tradicionalmente en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Como el danaparoide no cruza la placenta y no se encuentra en la leche materna, actualmente es la primera opción en mujeres embarazadas con HIT. **(15)**

El Fondaparinux es un pentasacárido que tiene la misma eficacia que la HBPM en estudios relacionados con la profilaxis de la trombosis en cirugía ortopédica. Los datos sobre el uso de fondaparinux en el embarazo son escasos **(17)** y, dado que se ha observado que cruza la placenta en humanos, aunque en pequeñas cantidades, su perfil de seguridad en el embarazo sigue siendo algo incierto.

El argatrobán es un inhibidor directo de la trombina. La Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) no ha informado de daños al feto o infertilidad (en estudios con ratas y conejos), pero la evidencia se limita a un pequeño número de informes de casos. **(18)**

Las formas recombinantes de hirudina, como la bivalirudina y la lepirudina, también son inhibidores directos de la trombina, hay poca evidencia sobre la seguridad de las hirudinas recombinantes en el embarazo.

El uso de argatrobán e hirudinas en el embarazo está restringido a situaciones excepcionales como intolerancia a la heparina o HIT. (15)

Tratamiento con base en riesgos

El *American Journal of Perinatology* publicó en 2018 el trabajo de Eubanks y cols., una propuesta interesante de guía práctica, con las recomendaciones acerca de la tromboprofilaxis en gestantes. Los autores hicieron una revisión detallada de la literatura de las guías sobre este tema de las principales sociedades médicas a nivel mundial (todas están anotadas en **tabla 1** del artículo), (1) y proponen como resultado, una tabla que resume las principales recomendaciones de diagnóstico y manejo. Este tipo de trabajos reflejan la necesidad de consolidar los conceptos arriba anotados, y evitar la gran disparidad en las conductas y la baja adherencia en el entorno clínico y ambulatorio. Vale la pena probar este tipo de ayudas en la práctica diaria. A continuación, se reproduce dicha tabla (**tabla 5**):

Tabla 5. Evaluación de riesgos y guía de tratamiento para la tromboprofilaxis obstétrica.

Definiciones	
Trombofilias de alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - Factor V Leiden Homocigoto - Factor II Homocigoto (Protrombina variante G20210A) - Factor V Heterocigoto + Factor II Heterocigoto - Deficiencia de Antitrombina III
Trombofilias de bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia de Proteína C -Deficiencia de Proteína S -Factor V Leiden Heterocigoto -Factor II Heterocigoto
Diagnóstico	
Cuándo realizar los estudios	Evaluación de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> -Historia de TEV no provocado -Familiar en 1er grado con historia de trombofilia de alto grado 	Panel de trombofilias completo: <ul style="list-style-type: none"> -Deficiencias de Proteína C y S -Factor V Leiden -Protrombina G20210A -Anticardiolipinas -Anticoagulante lúpico -Anti B2 glicoproteína

Tabla 5. Continúa en la siguiente página.

<ul style="list-style-type: none"> - Uno o más episodios de muerte fetal intrauterina o aborto espontáneo después de las 10 semanas de gestación -Uno o más partos pretérmino debido a condición asociado con insuficiencia placentaria (PE / eclampsia) -3 o más episodios de aborto espontáneos inexplicados antes de 10 semanas de gestación 	<p>Panel de trombofilia adquirida:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Anticardiolipina -Anticoagulante lúpico -Anti B2 glicoproteína
--	---

Tratamiento

Categorías de alto riesgo		
Tratar durante todo el embarazo		Tratar durante 6 semanas posparto
A N T E P A R T O	<ul style="list-style-type: none"> -Trombofilia de alto riesgo sin historia de TEV -Historia de TEV no provocada -Historia de TEV causada por embarazo o por consumo de estrógeno -SAF con desenlace obstétrico adverso -Trombofilia de bajo riesgo con historia de TEV 	<p>Dosis profiláctica</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trombofilia de alto riesgo sin historia de TEV -Historia de TEV no provocada -Historia de TEV causada por embarazo o por consumo de estrógeno -SAF sin historia de TEV, sin desenlace obstétrico adverso previo -Trombofilia de bajo riesgo con historia de TEV
	<ul style="list-style-type: none"> -Anticoagulación de larga data antes del embarazo -Válvula cardíaca mecánica -Trombofilia de alto riesgo con historia de TEV -Historia de >2 TEV que no están aún en tratamiento -SAF con historia de TEV 	<p>Dosis terapéutica</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trombofilia de alto riesgo con historia de TEV -Historia de >2 TEV que no están aún en tratamiento -SAF con historia de TEV
	Retornar a terapia previa	<ul style="list-style-type: none"> -Anticoagulación de larga data antes del embarazo -Válvula cardíaca mecánica
Categorías de riesgo intermedio		
O	Empezar a las 28 semanas de edad gestacional:	Por 10 días posparto:
	<ul style="list-style-type: none"> -Anemia de células falciformes -Enfermedad cardíaca materna -Brote de lupus activo -Poliartropatía inflamatoria activa -Enfermedad intestinal inflamatoria activa -Síndrome nefrótico no controlado -Diabetes tipo 1 con nefropatía 	<p>Dosis profiláctica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia de células falciformes -Enfermedad cardíaca materna -Brote de lupus activo -Transfusión posparto -Inmovilización en cama > 7 días, por opinión de expertos

Tabla 5. Continúa en la siguiente página.

Categorías de bajo riesgo		
A N T E P A R T O	Si ≥ 4 factores: tratamiento profiláctico durante todo el embarazo.	Si ≥ 4 factores: dosis profiláctica por 6 semanas posparto
	Si ≥ 3 factores: dosis profiláctica e iniciar a las 28 semanas de edad gestacional	Si 3 factores: dosis profiláctica por 10 días posparto
	Si < 3 factores: vigilancia estrecha	Si < 3 factores: vigilancia estrecha
	<ul style="list-style-type: none"> · Trombofilia de bajo riesgo sin historia de TEV · Historia de TEV provocado (viaje prolongado, cirugía, etc.) · Familiar en 1er grado con historia de TEV provocada por estrógenos · Fumador activo $>$ cigarrillos/día · Edad $>$ 35 años para la fecha probable de parto · IMC $>$ 40 antes del embarazo · Preeclampsia activa, moderada o severa · Embarazo múltiple · Reposo en cama $>$ 7 días 	<ul style="list-style-type: none"> · Trombofilia de bajo riesgo sin historia de TEV · Historia de TEV provocado (viaje prolongado, cirugía, etc.) · Familiar en 1er grado con historia de TEV provocada por estrógenos · Fumador activo $>$ cigarrillos/día · Edad $>$ 35 años para la fecha probable de parto · IMC $>$ 40 antes del embarazo · Parto por cesárea · Hemorragia posparto ($>$1 L de pérdida) · Infección activa · Preeclampsia en el embarazo, moderada o severa · Embarazo múltiple

Dosis

Dosis terapéutica	HBPM: Enoxaparina 1 mg/kg SC cada 12 horas HNF: Dosis IV 5000 U en dosis de carga, luego protocolo de acuerdo a niveles de TPT		
Dosis profiláctica	HBPM	50-90 kg <50 kg >90 kg	40 mg SC/día 20 mg SC/día 40 mg SC cada 12 horas
	HNF	1er trimestre 2do trimestre 3er trimestre	5000 cada 12 horas 7500 cada 12 horas 10.000 cada 12 horas

Casos especiales

Síndrome de hiperestimulación ovárica	Dosis terapéutica desde el tratamiento hasta las 12 semanas de gestación
TEV aguda en embarazo	Dosis terapéutica hasta 6 semanas posparto, para un total de 6 meses luego del diagnóstico
Embarazo durante el embarazo (p.ej., apendicectomía)	Dosis profiláctica mientras la paciente está hospitalizada

Tabla 5. Continúa en la siguiente página.

Cardiomiopatía o cáncer materno	Dosis profiláctica al momento de la concepción si las condiciones eran preexistentes o el diagnóstico se hizo en el embarazo, y continuar hasta 6 semanas posparto
Válvula cardiaca mecánica	Mantener Warfarina si ≤ 5 mg durante el embarazo. Hacer la conversión a heparina de bajo peso molecular a dosis terapéutica, 1 semana antes del parto.

Tomada de: American Journal of Perinatology 2018.

Conclusión

La enfermedad tromboembólica es un contribuyente significativo a la morbilidad y mortalidad materna. Las estrategias para disminuir la incidencia de TEV en el embarazo incluyen el uso de tromboprofilaxis mecánica y farmacológica para las mujeres con mayor riesgo. Identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la tromboprofilaxis, implica pensar críticamente sobre los factores de riesgo de cada paciente en el periodo previo al embarazo, durante la visita prenatal, el ingreso al hospital, en el momento del parto por cesárea y en el puerperio.

Las pautas actuales se basan en la decisión del médico tratante, que individualiza el uso de tromboprofilaxis según los factores de riesgo.

Se necesitan ensayos prospectivos a gran escala para determinar cómo se puede utilizar mejor la tromboprofilaxis para minimizar las complicaciones relacionadas con TEV.

Lecturas recomendadas

1. Deering S, Thiel LM, Eubanks A. Risk Assessment and Treatment Guide for Obstetric Thromboprophylaxis: Comprehensive Review of Current Guidelines. *American Journal of Perinatology*. 2018; 36(02): 130-135.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B., Daniels J, Alkema L, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014; 2(6), e323–e333.
3. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal, Morbilidad materna extrema. 2019: semana epidemiológica 23, 2 al 8 de junio.
4. James A. The prevention and management of thrombosis in obstetrics and gynecology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2018; 61(2): 203-205.
5. ACOG Practice Bulletin No. 196. Thromboembolism in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 132(1), e1–e17.
6. Kourlaba G, Relakis J, et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):4-10.
7. Chan WS, et al. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *Canadian medical association journal*. 2010; 182:657–60.
8. Jacobsen AF, et al: Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium: a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:233.
9. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al: Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 41(1):92.
10. Bain E, Wilson A, Tooher R, et al: Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. 2014. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001689.
11. Silva-Herrera JL, Duque-Giraldo MA, Torres-Chaparro C, Sanín-Blair JE, et al. Profilaxis tromboembólica en pacientes posparto. Estudio de corte transversal en tres instituciones en Colombia. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol*. 2016; 67(1):20-25.
12. Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk. Green-top guideline no. 37a. London: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2015.
13. Sachdeva A, Dalton M, & Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
14. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. *Revista colombiana de ginecología y obstetricia*. 2017; Vol 68, No 4 (268-304).
15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S.
16. Use of anticoagulants during pregnancy and postpartum. *UptoDate*. 2020
17. Knol H.M., Schultinge L., Erwich J.J., and Meijer K.: Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: pp. 1876-1879.
18. Food and Drug Administration: Argatroban. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020883s014lbl.pdf.

Capítulo 19

Perspectiva de la morbilidad materna extrema en antioquia

Mauricio Arturo Urrego Pachón

Obstetra y Ginecólogo

Magister en Educación Superior en Salud

Docente del departamento de Obstetricia y Ginecología de
la Universidad de Antioquia

Introducción

Antes de iniciar el tema de morbilidad materna extrema es importante mencionar algunos datos de la mortalidad materna. En el mundo cada día se producen aproximadamente 830 muertes de mujeres por causas relacionadas con el embarazo y el parto, casi todas en países en desarrollo, en su mayoría se consideran casos evitables o intervenibles. Como parte del compromiso de los países en su contribución a la reducción de este problema, en la Agenda de Desarrollo Sostenible se pactó el Objetivo (ODS) número tres, **(3)** donde una de las metas es reducir la razón de mortalidad materna mundial a menos de 70 por 100.000 nacidos vivos entre 2016 y 2030. **(1)** Para 2015 la razón de mortalidad materna en los países en desarrollo fue de 239 por 100.000 nacidos vivos, mientras que en los países desarrollados fue tan solo de 12 por 100.000 nacidos vivos, **(2)** lo que evidencia las desigualdades e inequidad entre los países.

Según el Análisis de situación en Salud de 2018, en Colombia entre el periodo del 2005 a 2017 la razón de mortalidad materna pasó de 70,1 a 51,01 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos. Entre 2000 y 2008 se redujo la mortalidad materna en 44,3 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos, con una razón que pasó de 104,9 a 60,7 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos. Posteriormente entre 2011 y 2017 se produjeron 19,6 muertes menos por cada 100.000 nacidos vivos, aunque esta reducción no fue estadísticamente significativa. Durante todo el periodo la reducción fue del 51,3 %, lo que se traduce en 54 muertes menos por cada 100.000 nacidos vivos. **(3)** Sin embargo, al igual que en otras regiones del mundo, la mortalidad materna refleja las disparidades existentes en el país; la razón de mortalidad materna es hasta un 50 % más frecuente en áreas rurales dispersas que en las cabeceras municipales. **(3)**

En Antioquia en el año 2004 la razón de Mortalidad materna era de 60,1 por 100 mil nacidos vivos y para el 2018 fue de 35,1 por 100 mil nacidos vivos, evidenciando un descenso del 58 % para ese periodo, esto demuestra que la región también ha tenido avances en la disminución de la mortalidad materna. **(4)**

El estudio y análisis de la morbilidad materna extrema (MME) es importante dado que son eventos mas frecuentes que los de muerte materna (MM), comparten muchas características con estas y permiten establecer conclusiones importantes acerca de los factores de riesgo y de la calidad de la atención. Las lecciones que nos dejan acerca del manejo de los casos, pueden ser usadas para evitar nuevos casos de muerte materna y mejorar la calidad de la atención, convirtiéndose en una estrategia que contribuye a disminuir la MM.

El término de Morbilidad materna extrema, puede tener sus orígenes en la interpretación de: “near miss” (cercana a la muerte) el cual fue usado por W. Stones en el Reino Unido, quien argumentó que, ante las bajas tasas de mortalidad en su país, la morbilidad materna representaba un indicador con mayor información para la evaluación de la atención materna. En este estudio, Stones identificó un grupo de mujeres que se enfermaban gravemente y que presentaban episodios que amenazaban potencialmente la vida de la mujer en gestación; de ahí, que fue el primero en proponer la inclusión del término “near miss” en el análisis de la salud materna. **(5)**

Conceptualmente existe un espectro de gravedad clínica con dos extremos: en uno se encuentran las mujeres que cursan una gestación sin complicaciones (color verde oscuro de la **figura 1**) y en el otro, la muerte materna. En este continuo, se encuentra la gestación con complicaciones que no amenazan la vida (color verde claro), las complicaciones que potencialmente amenazan la vida (color amarillo) y las condiciones potencialmente peligrosas para la vida o morbilidades maternas extremas, que pueden llegar a generar un desenlace fatal si no se intervienen. **(7)**

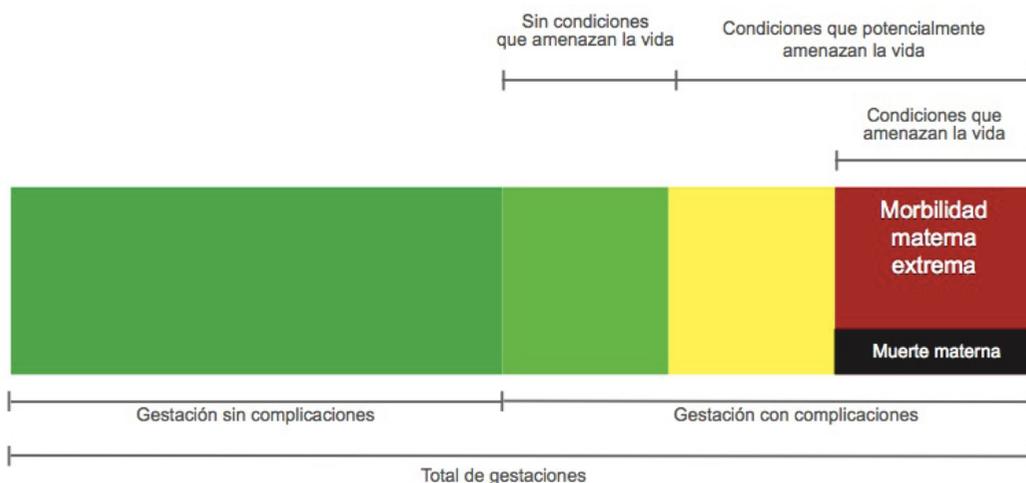


Figura 1. Espectro de la morbilidad: desde gestaciones sin complicación a muertes maternas.
Fuente: Protocolo de vigilancia en salud pública morbilidad materna extrema diciembre de 2017

La Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG), promovió la implementación de la vigilancia de la MME en la Región de las Américas desde el año 2006. En el año 2011, la OMS definió la MME como la complicación cercana a la muerte, experimentada por una mujer durante el embarazo, el parto y hasta 42 días posparto. En Colombia el Instituto Nacional de Salud (INS) inició la vigilancia del evento de MME en el año 2012 y desde entonces se ha fortalecido el proceso con todas las entidades territoriales.

El protocolo de MME propone la definición de Morbilidad Materna Extrema como: “Una mujer con una complicación durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, que pone en riesgo su vida, pero sobrevive y que cumple con al menos uno de los criterios de inclusión establecidos” y propone unos indicadores, entre ellos:

La Razón de morbilidad materna extrema: indica la prevalencia de MME. El numerador son los casos de MME y en el denominador el número de nacidos vivos. El resultado se multiplica por mil. Este indicador representa el número de mujeres que están sufriendo complicaciones graves por cada mil nacidos vivos en un periodo de tiempo. La meta de acuerdo al protocolo del INS es que sea menor a 8 casos de morbilidad materna extrema por mil nacidos vivos. (7)

El índice de mortalidad en mujeres con morbilidad materna extrema: indica la letalidad en las mujeres con MME, se calcula dividiendo las muertes maternas (MM) sobre los casos de MME más MM para el mismo periodo y se multiplica por 100. Este indicador representa el número de casos de muerte que ocurren por cada 100 mujeres que sufren complicaciones graves durante el embarazo, parto y puerperio en un lugar y período definidos. La meta del indicador fue definida por el INS en menos de 4 muertes por 100 casos de morbilidad materna extrema (meta definida en el protocolo inicial, no mencionada en el protocolo vigente al 2019), sin embargo, la OMS recomienda que este indicador no supere el 1 %, y se calcula con la totalidad de las muertes maternas que ocurren en el periodo, independientemente de la evitabilidad. (7)

Desde que se dio inicio a la vigilancia a la morbilidad materna extrema, se han presentado cambios en los criterios de inclusión definidos por el Ministerio de Salud. Si bien siempre se han agrupado en: relacionados con enfermedad específica, disfunción orgánica y con el manejo, en el último protocolo de diciembre del 2017 los criterios se ampliaron y se consideró contemplar dentro de la falla orgánica, los eventos causados por lesiones externas como accidentes, intoxicaciones, intento suicida, víctimas de violencia física y por eventos de interés en salud pública (tabla 1).

Tabla 1. Criterios de inclusión de MME.

Criterios	Descripción del criterio
Relacionado con enfermedad específica	Eclampsia, preeclampsia severa, sepsis, hemorragia obstétrica severa y ruptura uterina.
Relacionado con disfunción orgánica	Falla vascular, falla renal, falla hepática, falla metabólica, falla cerebral, falla respiratoria, falla de coagulación.
Relacionado con manejo	Necesidad de transfusión, necesidad de UCI, necesidad de procedimiento quirúrgico de emergencia.

Fuente: Protocolo de vigilancia en Salud Pública, Morbilidad materna extrema, 29 de diciembre de 2017.

Según los lineamientos del protocolo de vigilancia en salud pública, los criterios de inclusión no son excluyentes, se puede ingresar al estudio por criterio de enfermedad específica, de falla orgánica y de manejo del evento simultáneamente. Una mujer puede presentar mínimo un criterio de inclusión y máximo 32 (16 de enfermedad específica, 8 de falla orgánica, 3 de manejo específico, 4 de lesión de causa externa y 1 de otra causa – eventos de interés en salud pública).

En Colombia, según el boletín epidemiológico del INS del 2019, hasta la semana 22, la razón de MME nacional preliminar es de 38,3 casos por cada 1.000 nacidos vivos, con un comportamiento similar a lo reportado el año anterior. La tendencia del comportamiento de la vigilancia de la morbilidad materna extrema en el país desde el 2012 hasta el 2019, va en aumento (figura 2). (8)

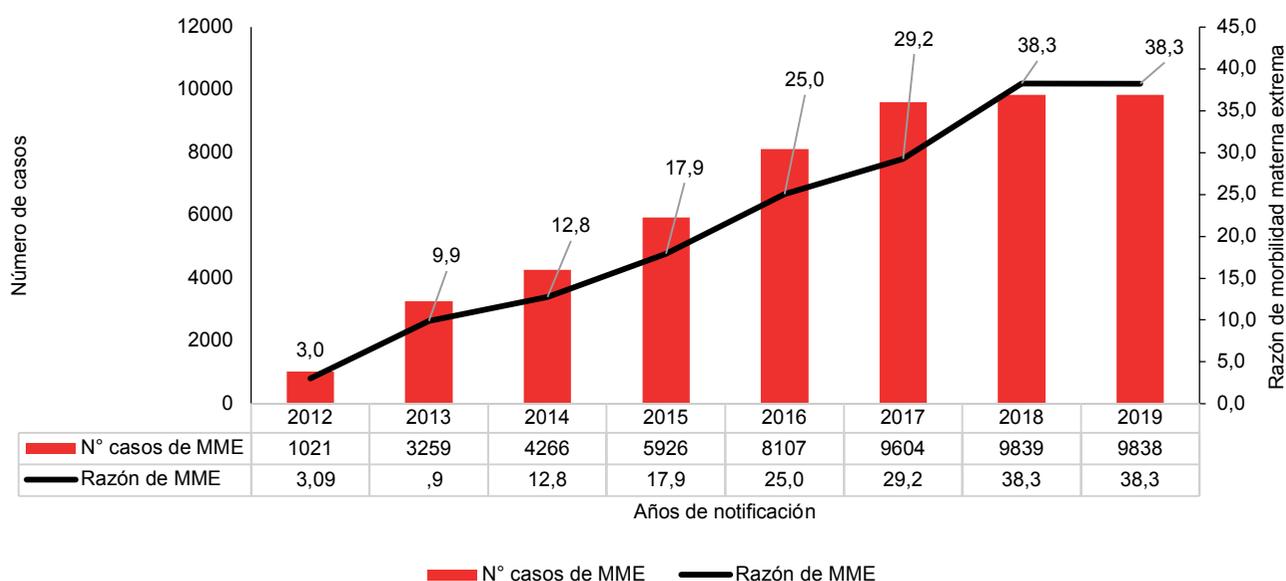


Figura 2. Razón de la morbilidad materna extrema, Colombia, semanas epidemiológicas 01-22, 2012-2019. Fuente: Boletín Epidemiológico semana 23, 2 al 8 de junio de 2019.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

En Colombia, las principales causas de MME son los trastornos hipertensivos y las complicaciones hemorrágicas. De acuerdo con las causas agrupadas de MME por grupos de edad, se identifica que las mujeres mayores de 35 años concentran la razón más alta para trastornos hipertensivos como la preeclampsia severa (46 casos por cada 1.000 nacidos vivos), seguido por las complicaciones hemorrágicas (6,9 casos por cada 1.000 nacidos vivos). La sepsis de origen obstétrico, no obstétrico y pulmonar son la tercera causa de MME, especialmente en las menores de 19 años (3,3 casos por cada 1000 nacidos vivos). (8)

En el departamento de Antioquia durante el periodo comprendido entre 2013 y 2018 se atendieron 455.818 nacimientos, en 7.877 de los casos (1,7%) la mujer fue diagnosticada con MME. En dicho periodo la razón de MME fue de 20,7 por mil nacidos vivos. Este indicador refleja una tendencia al aumento, ya que, la razón en 2013 fue de 11,9 y ascendió a 26,4 en el año 2018 con un descenso a 21,8 preliminar en el 2019; la razón más baja (10,8) se presentó en 2014 (figura3). (6)

Es llamativo que desde el año 2017 se reportaron casos de migrantes, en el 2017: 22 casos, 2018: 122 y 2019: 313, lo que refleja el proceso migratorio y en algunos casos la complejidad de la situación de salud de estas gestantes. (8)

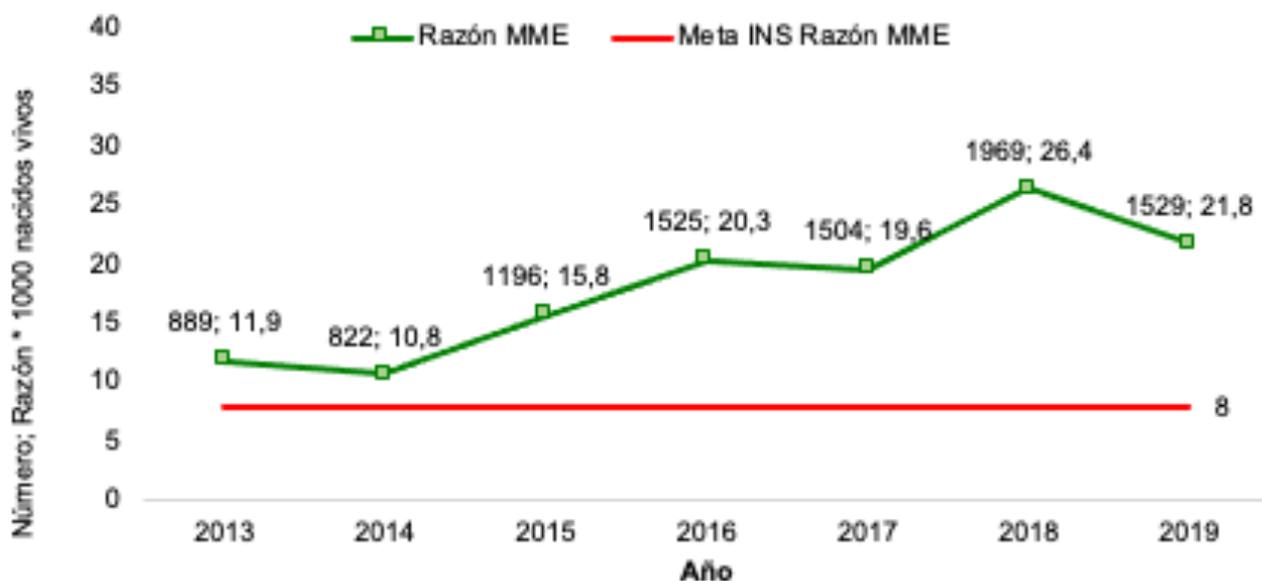


Figura 3. Razón de morbilidad materna extrema. Antioquia, 2013–2019p.

p: Cifras preliminares para el 2019.

Fuente: Proceso de vigilancia epidemiológica de morbilidad materna extrema, Antioquia 2013 – 2019 (corte a semana epidemiológica 49 del año 2019).

El índice de mortalidad para el Departamento de Antioquia, durante el periodo observado presentó un descenso, ya que en 2013 se registraron 3,6 muertes maternas por cada 100 casos de MME, mientras que dicho índice fue de 1,4 (el menor de todo el periodo), tanto en 2017 como en 2018, con un aumento a 1,6 en el 2019 de forma preliminar (figura 4) (6)

Índice de mortalidad en mujeres con MME

(Meta no definida en el protocolo)

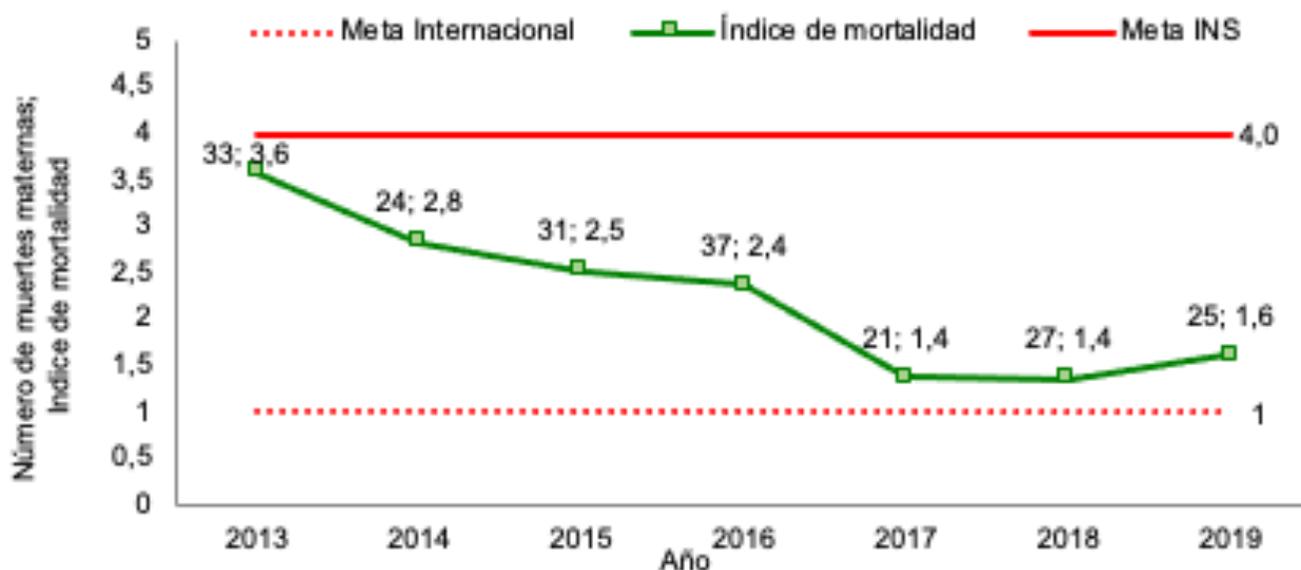


Figura 4. Morbilidad materna extrema. Índice de mortalidad. Antioquia, 2013 - 2019p.

P: Cifras preliminares para el 2019.

Fuente: Proceso de vigilancia epidemiológica de muertes maternas, muertes entre los 43 y 365 días, muertes coincidentes con el embarazo y morbilidad materna extrema, Antioquia 2013 – 2019 (corte a semana epidemiológica 49 del año 2019).

Durante el periodo 2013 a 2019, los trastornos hipertensivos han sido la primera causa de MME seguida de las complicaciones hemorrágicas. Estas dos causas agrupan el 80,4% de los casos notificados, en el 19,6% restante se agrupan en primer lugar las complicaciones del aborto, seguidas por “otras indirectas”, enfermedad preexistente que se complica el embarazo, sepsis de origen obstétrico, de origen no obstétrico y de origen pulmonar. (6)

Por edad, la razón de MME fue más alta en los grupos de mujeres mayores de 39 años, seguido por el grupo de 35 a 39 años y por las menores de 15 años. Esto indica un mayor riesgo de padecer una MME en los extremos de la vida reproductiva. La mayoría de las mujeres vivían en la zona urbana (75,4%), comportamiento similar al del país. Cuando se mira el control prenatal durante el periodo 2013 a 2019, las gestantes iniciaron control prenatal antes de las 14 semanas en más del 75%, y menos de un 3% por encima de las 26 semanas. (6)

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Según el criterio de inclusión de manejo quirúrgico entre el 2013 a 2019, la laparotomía fue el procedimiento más realizado (25%) seguida de la histerectomía (21,7%) esta última con una tendencia a disminuir a lo largo del periodo revisado. Debido a que la hemorragia fue la segunda causa de MME, se evaluó el manejo quirúrgico para el tratamiento de esta condición. Se evidenció que la histerectomía fue el principal tratamiento empleado durante el 2013 (35,2%), pero dicha intervención disminuyó hasta llegar a un 13,2% en 2019; así mismo, se evidenció un incremento en el uso del taponamiento uterino con balón, que pasó del 2,2% en 2013 al 27,3% en 2019. (6)

En Antioquia la razón de MME por trastornos hipertensivos ha venido en aumento desde el año 2014, siendo el 2018 el año donde se presentó la razón más alta (17,1). La razón de MME por complicaciones hemorrágicas ha permanecido estable, oscilando entre 3,7 y 3,9 (con excepción del año 2015, cuando se presentó una razón de 4,2). De acuerdo con los informes del INS el comportamiento del evento en Colombia fue muy similar, durante el periodo reportado, al del departamento de Antioquia: para el año 2018, Colombia presentó una razón de MME de 36,5, siendo las primeras causas los trastornos hipertensivos (24,7) y las complicaciones hemorrágicas (4,4), sumando estas dos causas dan el 85% de los casos reportados en el país. (6,8)

Una posible explicación para el incremento mencionado, es el afianzamiento de la vigilancia de la MME en el departamento. Otras explicaciones disponibles involucran el efecto de la modificación de los criterios de inclusión, que estableció el protocolo de vigilancia del evento para la notificación de los casos, por una parte y, por otra, la claridad que tenga la persona en la definición y la clasificación de los casos para realizar la correcta notificación en el Sivigila. Son tal vez estas, las explicaciones más factibles que pueden dar cuenta del aumento de los casos, sin embargo, el comportamiento en el país y en la región son similares y si bien puede ser prematuro, el fenómeno migratorio, la disminución en los sitios de atención obstétrica y la creciente demanda de pacientes en estos centros, algunos con la misma capacidad instalada; pueden influir en el incremento de los casos, aunque es prudente esperar el comportamiento del dato en los próximos años.

Es un reto para el departamento y para el país, continuar con todos los esfuerzos para mantener y fortalecer los procesos de vigilancia de la morbilidad materna extrema y el análisis de los casos, con la retroalimentación a las instituciones de atención y aseguradoras con el fin de mejorar cada día en la calidad de la atención a las gestantes y contribuir a la disminución de la MME y la MM.

Si nuestra principal causa de MME son los trastornos hipertensivos, es un motivo para desde la academia y las entidades gubernamentales, crear estrategias que puedan impactar en este grupo de morbilidad y mortalidad, quizá como se ha realizado con la hemorragia obstétrica y el código rojo. Masificar las estrategias de prevención actuales (ácido acetilsalicílico y calcio) e interactuar con el sector educativo para promover estilos de vida saludables desde la alimentación, actividad física, salud mental y emocional que puedan impactar en la salud de nuestras gestantes.

Ampliar la oferta de los programas de consulta preconcepcional, fortalecer los de planificación familiar, entre ellos el uso de métodos en el postevento obstétrico y garantizar la atención integral a las pacientes que solicitan interrupción voluntaria del embarazo, son también estrategias que contribuirán a disminuir la MME y la MM, ya que impactarán en algunos de los grupos poblacionales identificados con las razones de MM y MME más altas.

El Instituto Nacional de Salud y el ministerio de Salud, han iniciado la revisión del protocolo para ajustarlo y disminuir algunas dificultades que se presentan para la clasificación de los casos, en especial en los trastornos hipertensivos como lo es en el criterio de preeclampsia severa, donde si bien por los síntomas se puede clasificar como una preeclampsia severa, puede que el caso no cumpla con la definición de MME, lo que impactará también en la razón de MME.

Promover las buenas prácticas de seguridad del paciente en las instituciones prestadoras de servicios de salud de acuerdo con los lineamientos definidos por el Ministerio. Esto incluye el fortalecimiento de las competencias y habilidades del talento humano en salud, a través de capacitación continua que contribuyan a aplicar el mejor conocimiento científico basado en la mejor evidencia y bajo las premisas de la atención respetuosa y con calidez que permita a las gestantes recibir una atención médica con calidad y calidez, y retomar la confianza en las IPS de los municipios, descongestionando los servicios de alta complejidad.

Conclusión

El proceso de vigilancia de la MME permite identificar entre otros, las principales causas, grupos poblacionales y dar una mirada a los procesos de calidad en la atención clínica lo que ha conllevado a tomar acciones en pro de mejorar de forma continua, con un reto grande no solo para la región, sino para el país de seguir innovando en la creación de estrategias que contribuyan a disminuir la MME y MM. Es de resaltar que ha sido gracias a la participación y el compromiso de todos los actores en Salud, desde el nivel gubernamental, municipal, las instituciones prestadoras de salud, las aseguradoras y en especial, al talento humano que se han alcanzado buenos logros en la disminución de la MM y en mejorar la calidad de la atención a las gestantes del departamento.

Lecturas recomendadas

1. Organización de Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible. Disponible en: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/> . Consultado el 13 de diciembre del 2019.
2. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/> Consultado el 13 de diciembre de 2019
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud, Colombia, 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-colombia-2018.pdf> Acceso el 08 de Enero de 2020.
4. Proceso de vigilancia epidemiológica de muertes maternas, muertes entre los 43 y 365 días, coincidentes con el embarazo, Antioquia 2004 - 2018 (corte a semana epidemiológica 52 del año 2018). Nacidos vivos DANE, procesados por la SSSA, 2004 - 2017. La cifra de 2017 es preliminar y 2018 con base en 2017.
5. Stones W, Lim W, Al-Azzawi F, Kelly M. An investigation of maternal morbidity with identification of life-threatening 'near miss' episodes. Health Trends. 1991 ;23(1):13-15.
6. Proceso de vigilancia epidemiológica de morbilidad materna extrema, Antioquia - 2019 (corte a semana epidemiológica 49 del año 2019).
7. Ministerio de Salud. Instituto nacional de salud. Protocolo de vigilancia en Salud Pública Morbilidad materna extrema. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO%20Morbilidad%20materna%20extrema.pdf>. Consultado diciembre 13 de 2019.
8. Instituto Nacional de Salud. Informe de Morbilidad Materna Extrema, Colombia, primer semestre de 2019. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MORBILIDAD%20MATERNA%20EXTREMA%20SEMESTRE%20I%202019.pdf>. Consultado el 08 de enero del 2020.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

9. Tallapureddy S, Velagaleti R, Palutla H, Satti CV. "Near-Miss" Obstetric events and maternal mortality in a Tertiary Care Hospital. *Indian J Public Health* 2017;61:305-8
10. Bendezú, G., & Bendezú-Quispe, G. (2014). Caracterización de la morbilidad materna extremadamente grave en un hospital del seguro social del Perú. *Revista peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4), 291-298.
11. Rojas, J. A., Cogollo, M., Miranda, J. E., Ramos, E. C., Fernández, J. C., & Bello, A. M. (2011). Morbilidad materna extrema en cuidados intensivos obstétricos. Cartagena (Colombia) 2006-2008. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 62(2), 131-140.
12. Carrillo Franco J, García Balaguera C. Comportamiento de la morbilidad materna extrema en el departamento del Meta, Colombia, 2014. *Hacia promoc. salud.* 2016; 21(1): 15-25. DOI: 10.17151/hpsal.2016.21.1.2
13. Morales-Osorno, B., Martínez, D. M., & Cifuentes-Borrero, R. (2016). Morbilidad materna extrema en la Clínica Rafael Uribe Uribe en Cali, Colombia, en el período comprendido entre enero del 2003 y mayo del 2006. *Revista colombiana de obstetricia y ginecología*, 58(3), 184-188.
14. González Ortiz LD, Gómez Arias RD, Vélez Álvarez GA, Agudelo Londoño SM, Gómez Dávila J, Wylie J. Características de la atención hospitalaria y su relación con la morbilidad materna extrema en Medellín, Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;35(1):15–22.

Capítulo 20

Salud mental materno perinatal

Silvia Lucía Gaviria Arbeláez

Médica Psiquiatra

Docente, Universidad CES

Introducción

Hasta hace pocas décadas se consideraba la gestación como un periodo de bienestar en el cual la mujer estaba protegida de la enfermedad mental. Hoy, se sabe que el embarazo no protege a la mujer de enfermar mentalmente, y que el posparto es un periodo de alto riesgo. (1)

La psiquiatría perinatal, como especialidad reciente, surge a finales del siglo pasado, bajo la iniciativa de un grupo de psiquiatras clínicos e investigadores del Reino Unido y de los Estados Unidos de América. Sus creadores, conscientes del alcance que tiene el cuidado de la madre y su bebé durante el periodo perinatal, se enfocan en la detección temprana e intervención de la enfermedad mental durante el periodo perinatal, establecen guías de tratamiento y participan en las políticas públicas en salud para impactar positivamente en el bienestar materno fetal. (2)

El desarrollo temprano es un determinante de la salud mental. La vida fuera del útero está determinada en gran parte por las 40 semanas que pasamos en este y la exposición prenatal a factores estresantes, cumple un papel epigenético en la expresión de varias enfermedades mentales y metabólicas. (3)

Se sabe que los recursos que se invierten en el bienestar de la gestante, impactarán en la vida de la madre, el niño y la familia. La prevención de la enfermedad mental empieza desde antes de nacer, incluso desde antes de ser concebidos.

En este artículo se hará una revisión acerca del estrés prenatal, factores asociados, e impacto en la salud mental y en los resultados obstétricos. En una segunda parte, se hará una aproximación a la depresión perinatal desde sus manifestaciones clínicas, abordaje y tratamiento, y en tercer lugar se trabajará sobre algunas recomendaciones para los profesionales de la salud, desde la perspectiva de la salud mental y la psiquiatría.

Estrés prenatal

Aun en condiciones normales, la madre gestante no está exenta de experimentar ansiedad y estrés. Pensar en la evolución del embarazo, la salud de su bebé, el proceso del parto, son aspectos que comúnmente generan incertidumbre y ansiedad, lo cual es bastante común y corriente; sin

embargo, la ansiedad puede llegar a límites patológicos o los estresores, en la vida de la materna, pueden afectar su bienestar y generar problemas en la evolución y curso de la gestación. Factores psicosociales como las redes de apoyo familiar y social, condiciones económicas, pérdidas afectivas, situaciones de violencia tanto familiar como social, condiciones laborales y económicas, acceso a los servicios de salud, la desnutrición, desastres humanos y naturales, inciden en el curso de la gestación y en los resultados obstétricos. (4) Un ejemplo sorprendente proviene de los ataques terroristas de 2001 contra el World Trade Center en Nueva York. Hubo una mayor incidencia de bebés con bajo peso al nacer entre los hijos de mujeres embarazadas en el área de Nueva York en ese momento, y la mayor proporción provino de madres que se encontraban en los dos primeros trimestres de gestación cuando sucedió la tragedia. (5)

El estrés prenatal ha sido asociado con amenaza de aborto, parto pretérmino, anormalidades placentarias, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), infecciones, preeclampsia y parto instrumentado. Aumenta el riesgo de ansiedad y depresión en el periodo perinatal. (4)

Los mecanismos fisiológicos relacionados con estrés prenatal que explican las complicaciones ya descritas, tienen que ver especialmente con los cambios en el eje corticotropo, el sistema nervioso simpático y el sistema inmunológico. Tanto la ansiedad como el estrés, producen vasoconstricción. En el caso de la madre embarazada, puede disminuir el paso de oxígeno y de nutrientes al feto, y producir RCIU. El aumento del cortisol más allá de los niveles basales, suele darse en periodos de estrés cuando el eje corticotrópo se activa en respuesta a factores desencadenantes. Dicho aumento de cortisol impacta negativamente en el sistema inmunológico, aumentando las citoquinas proinflamatorias y disminuyendo las anti-inflamatorias. Es así, como el estrés favorece la presencia de infecciones en la gestante, y ejerce un efecto dominó al desencadenar complicaciones obstétricas, tales como la amenaza de parto prematuro, a su vez, la prematuridad se asocia con trastornos neuropsiquiátricos. (3,6)

Durante el embarazo, el paso de cortisol desde la madre al feto está regulado por la presencia de la enzima placentaria 11 B hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 2 (HSD11B2), que convierte el cortisol a su forma inerte, la cortisona. La saturación de la enzima en situaciones de hiperactividad del eje corticotrópo, favorece el paso de cortisol materno

al feto a través de la placenta. Su acción a nivel de las estructuras cerebrales y fisiología cerebral del feto, puede impactar negativamente la salud mental del niño a corto, mediano y largo plazo. (7)

La restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer se asocian con trastornos metabólicos, enfermedad cardiovascular y trastornos del neurodesarrollo. Los trastornos del neurodesarrollo son lesiones cerebrales que se expresan como trastornos neuropsiquiátricos, cuyo origen estaría relacionado tanto con los períodos del desarrollo intrauterino, como con el período sensitivo posparto. Dificultades en la escritura, la lectura y problemas cognitivos, a menudo se asocian con retardo en el crecimiento intrauterino. Las condiciones adversas en el ambiente uterino no necesariamente producen resultados adversos, pero la combinación de factores de riesgo puede producir mayor vulnerabilidad. (9)

La mayoría de los estudios que existen acerca de los eventos adversos sobre el desarrollo cerebral describen estresores que son, obviamente, traumáticos e inusuales, como situaciones de extrema tensión o violencia. En nuestros días, aumentan las investigaciones acerca de los efectos de la salud mental materna en la salud del niño y de los eventos prenatales y obstétricos asociados con algunos problemas de salud mental claramente definidos, por ejemplo, complicaciones obstétricas y su relación con la esquizofrenia y con los trastornos afectivos en sujetos con vulnerabilidad genética. (10)

Depresión perinatal

Los síntomas depresivos son frecuentes en el embarazo y puerperio. Durante la gestación, hasta el 70% de las mujeres puede experimentar síntomas como irritabilidad, fatiga, cambios en el patrón de sueño, sin llegar a constituir un cuadro depresivo. Estos pueden explicarse por los cambios hormonales, especialmente por el aumento en los niveles de progesterona. (11)

Según la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (DSM-5), la depresión perinatal es un episodio depresivo mayor con inicio en el periodo perinatal (durante el embarazo o en las primeras 4 semanas tras el parto). Sin embargo, algunos expertos debaten acerca de dicho periodo y sostienen que la vulnerabilidad para la depresión posparto se extiende

hasta el año, puesto que los ajustes tanto fisiológicos como psicosociales no se logran en el primer mes después de haber dado a luz. (12,13)

La depresión perinatal se ha descrito con una prevalencia del 14% al 23%, y se incrementa conforme avanza la gestación y en el posparto, es mayor en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados. Entre las adolescentes, la depresión alcanza hasta el 26%. (13)

La depresión perinatal puede tener consecuencias devastadoras no solo para la madre, sino también para el recién nacido y la familia. Cuando ocurre en la primera mitad del embarazo, se incrementa el riesgo de parto prematuro, preeclampsia, bajo peso para la edad gestacional, bajo peso al nacer, bajo Apgar y menor perímetro cefálico. (14) Se ha encontrado a través de varios estudios que la depresión materna se asocia significativamente con parto prematuro, bajo peso al nacer y pobre succión del recién nacido. Además, ha sido descrito deterioro en el autocuidado de las gestantes depresivas, lo que puede asociarse con mayor consumo de nicotina, alcohol y sustancias psicoactivas, pobre adherencia al control prenatal y no tomar las vitaminas prenatales, poca actividad física, falta de apetito y baja ingesta alimenticia. La relación de apego es deficiente y puede afectar la relación madre e hijo, el cuidado de bebé y la lactancia. (15)

De otro lado, las mujeres con antecedentes de depresión frecuentemente suspenden los tratamientos con psicofármacos al enterarse de su embarazo, empeorando el riesgo y las consecuencias. Entre el 50% y el 62% de las mujeres con antecedente de depresión posparto, y el 33% con historia perinatal de depresión, sufrirán depresión en el próximo embarazo. (16)

Entre los numerosos factores psicosociales que se han asociado con la depresión perinatal, se encuentran los bajos ingresos económicos, el bajo nivel educativo, el abuso sexual en la niñez, el escaso apoyo social y los eventos vitales mayores. Robertson y cols., identificaron factores predictores de depresión perinatal y los clasificaron en fuertes, moderados y débiles. Entre los primeros están la ansiedad, los eventos vitales estresantes, el escaso apoyo social durante la gestación y el antecedente de depresión. Los predictores moderados son la baja autoestima y la ansiedad materna; y los predictores débiles son no tener pareja o tener una difícil relación con ella, el bajo nivel económico y las complicaciones obstétricas. (17)

Las manifestaciones clínicas de la depresión perinatal, corresponden a los criterios establecidos para la depresión mayor en el DSM-5, con algunas diferencias en los contenidos del pensamiento y la intensidad de varios síntomas. Suele presentarse con mayor ansiedad comórbida. Cambios en el patrón de sueño como insomnio o hipersomnia, incluso cuando el bebé está despierto. Las preocupaciones están centradas en el bebé y la maternidad. Un síntoma bastante frecuente (60% de los casos), y poco reportado por las madres, son las ideas obsesivas, cuyos contenidos habitualmente se relacionan con conductas agresivas hacia el bebé, hacerle daño como lanzarlo por el balcón, ahogarlo, maltratarlo, seguido de ideación de culpa y sentimientos de vergüenza. Dichos pensamientos son egodistónicos, y generan gran sufrimiento en la madre, motivo por el cual no los expresan espontáneamente. Conducen a la evitación del contacto con el bebé en el afán de minimizar los riesgos, lo cual se traduce en falta de cuidado adecuado del recién nacido. El impacto sobre la relación de apego y la lactancia puede ser negativo. (12)

Se han descritos algunas manifestaciones consideradas como posibles señales de alarma de depresión perinatal, ante las cuales se debe reaccionar e intervenir medicamente si es necesario: (18)

1. Cambios severos en los patrones de sueño, alimentación y actividad en la madre.
2. Sentimiento de duda, culpa y desamparo.
3. Cuando la madre no interpreta las señales y necesidades de su hijo.
4. Bebé “quisquilloso”, llorón, irritable, retraído o con dificultades para alimentarse o dormir.

Con respecto al suicidio, hay pocos estudios sobre la prevalencia del fenómeno suicida (suicidio, lesiones intencionales con o sin el propósito de quitarse la vida e ideas de dañarse o de muerte) en el periodo perinatal. Una revisión de la bibliografía (1985 a 2002), (19) concluye que las muertes intencionales y los intentos de suicidio son menos frecuentes entre embarazadas que entre no embarazadas, y que las ideas de infligirse daños son más comunes que dichos eventos.

En el Reino Unido, (20) un estudio reportó que los suicidios consumados en el embarazo son inferiores en número a los que registra la población general de mujeres, en una proporción de uno en veinte. El suicidio es una complicación seria de la depresión, que puede ser prevenible e intervenir si se detecta oportunamente. Se ha encontrado entre los factores asociados con el comportamiento suicida en la gestante, el embarazo no planeado. En Polonia, un estudio, (21) reporta el alto porcentaje de intentos de suicidio, el principal motivo es el embarazo no planeado (47,4 %). El rechazo de una mujer al embarazo tiene que ver con la ideación suicida, amén de no estar casada, tener menor escolaridad y padecer depresión o trastorno de ansiedad. (22)

El estudio sobre mortalidad materna durante el embarazo, el parto y el puerperio, (23) en mujeres residentes en el departamento de Antioquia, Colombia, identificadas entre 2004 y 2014, corresponde a 476 defunciones y 24 casos de muerte por suicidio, para una proporción de 4,8%. El mayor número de suicidios se presentó en el grupo de 20 a 29 años de edad, solteras, dedicadas a las labores del hogar o a estudiar, residentes en zonas rurales, pertenecientes al régimen subsidiado y con niveles de escolaridad inferiores a bachillerato completo; la mitad de las pacientes había realizado control prenatal; el 70 % murieron por envenenamiento y 30% por ahorcamiento; hubo una distribución similar de las muertes en los 2 primeros trimestres del embarazo y el posparto tardío.

En un estudio realizado en el Hospital General de Medellín, (24) con maternas hospitalizadas por alto riesgo obstétrico, gestantes o en posparto inmediato, se encontró que el 22,3 % de las mujeres evaluadas obtuvo una escala de Edimburgo \geq 12 puntos, lo que representa riesgo de depresión perinatal. Al momento de la encuesta, el 39,3% de las mujeres estudiadas se encontraban en embarazo y el 60,7 %, en el posparto inmediato, es decir, las primeras 72 horas. Lo anterior indica que las mujeres que marcaron con riesgo de depresión en el posparto inmediato, probablemente, ya estaban sintomáticas durante la gestación.

La ideación suicida y los intentos de suicidio, entre las mujeres de este estudio, estuvieron más presentes durante el primer trimestre (7,2% y 4,8%) que en el tercero (3,6 % y 2,4%). Se ha observado que la presencia de los movimientos fetales, atenúa el comportamiento suicida.

Tratamiento

El tratamiento de la materna con depresión, debe incluir psicoeducación, psicoterapia y prescripción farmacológica si el caso lo amerita. Durante la gestación están indicados los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), excepto la paroxetina, debido al riesgo de hipertensión pulmonar en el bebé. Los ISRS, no están proscritos en la lactancia, lo cual se le debe informar a la madre para que no deje de lactar.

La principal duda surge en relación a si medicar o no en el primer trimestre de gestación, correspondiente a la organogénesis. Es importante evaluar riesgo beneficio, teniendo en cuenta la severidad del cuadro. La depresión no tratada puede generar complicaciones que superarían los riesgos de prescribir medicación. Si la decisión es no prescribir medicamento durante el primer trimestre de gestación, se debe acompañar de cerca a la madre, con citas frecuentes y acompañamiento psicológico. Tener presente la importancia del sueño y el descanso para la recuperación. (12,25)

El no tratar adecuadamente a la madre que padece un cuadro depresivo, impacta negativamente en la salud mental y física del niño. La madre puede no ocuparse del niño adecuadamente, rechazarlo, zandearlo, no alimentarlo, incluso llegar al maltrato físico. Los bebés suelen presentar llanto, cólicos, problemas de sueño y dificultades temperamentales, pobre autorregulación, signos de estrés, mayor nivel de alerta e irritabilidad. (18)

Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta se encuentra el maternity blues o tristeza posparto. Corresponde a síntomas depresivos leves (llanto, ansiedad, inseguridad, tristeza, preocupación por el bebé y la maternidad), de aparición temprana, entre el segundo y quinto día posparto. Ocurre en el 50% a 80% de las madres púerperas, su resolución es espontánea a partir de la segunda semana, y su abordaje se basa en la psicoeducación. El 20% de los casos evoluciona a un cuadro depresivo. (12)

Cuando los síntomas corresponden a un episodio depresivo mayor de aparición en el posparto, lo más frecuente es que estos hagan su debut a partir de la segunda y tercera semana posparto. La mayoría de los casos de depresión

posparto se presenta durante el primer mes del puerperio o poco después y, por lo general, los síntomas alcanzan su intensidad máxima entre las 8 y las 12 semanas después de que la mujer ha dado a luz. (25)

Tanto la anemia, como el hipotiroidismo deben ser descartados. Igualmente, otras enfermedades psiquiátricas como el trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad, depresión psicótica y trastorno afectivo bipolar. Evaluar el consumo de sustancias psicoactivas es mandatorio, puesto que las madres gestantes no lo revelan espontáneamente. Se debe interrogar y hacer pruebas ante la sospecha de consumo. En un estudio reciente, realizado en la ciudad de Medellín, (26) se encontró que el 2,3% de las gestantes participantes en la muestra, presentaba un probable trastorno por consumo de sustancias, según el Drug Abuse Screening Test (DAST 10). Un 1,5% presentó consumo de riesgo para alcohol según el Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Las sustancias más consumidas en su respectivo orden fueron: alcohol, bebidas energizantes, cigarrillo, marihuana, "Tramadol" y cocaína.

Acciones enfocadas a la detección y prevención de la enfermedad mental materno perinatal

El trabajo a nivel de prevención de la enfermedad mental materno perinatal debe estar presente desde la consulta preconcepcional. La gestación que parte del deseo de los padres, la planeación y la evaluación de las condiciones de salud, tanto mentales como físicas de la madre, debe ser un axioma.

La planeación del embarazo se considera un indicador de salud reproductiva, al tiempo que es clave para identificar patrones de fecundidad de las poblaciones y conocer los obstáculos de la anticoncepción. En la práctica no suele ser así, ya que más del 50 % de los embarazos no son planeados. (27) La consulta preconcepcional no ocurre habitualmente cuando las parejas deciden ser padres.

El control prenatal tradicionalmente ha tenido un modelo en el cual los aspectos técnicos son explorados, tales como los signos vitales, el peso, la altura uterina, la fetocardia, evaluación de los exámenes ordenados y prescripción de las vitaminas. Finalmente se dan las instrucciones,

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

recomendaciones, se ordenan pruebas, se remite al nutricionista, odontólogo, y al psicólogo en caso de tratarse de una madre adolescente. Unos pocos profesionales aplican la escala de Herrera y Hurtado para evaluar riesgo biológico y psicosocial para patología obstétrica.

Hoy en día, se hace énfasis en la necesidad de evaluar la esfera mental de la gestante, ya que la patología psiquiátrica impacta negativamente en la salud de la madre, en el feto y en los resultados obstétricos. Las autoridades en este campo de la salud, son cada vez más conscientes de la necesidad del abordaje integral de la madre. Los profesionales de la salud que atienden a las mujeres en el período perinatal deben desarrollar competencias para llevar a cabo un acompañamiento que, trascienda los aspectos biológicos y también proveer un abordaje desde la perspectiva psicosocial.

Se recomienda que en el control prenatal la gestante asista con su pareja, porque la información compete a ambos. Los aspectos psicosociales deben ser explorados. El apoyo de la pareja, la red familiar y el grupo social con que cuenta. Recursos económicos, acceso a los servicios básicos, condiciones de trabajo, estresores, violencia intrafamiliar, tiempo de ocio y diversión.

La exploración acerca del nivel de aceptación del embarazo y relación vincular con el bebé se puede hacer a través de preguntas indirectas. Indagar acerca de la planeación del embarazo, la reacción al momento del diagnóstico del embarazo, si se ha imaginado al bebé, qué sensación le producen los movimientos fetales, si ha pensado en el nombre. También es crucial conocer acerca de los temores que tiene la materna respecto al parto, la lactancia, la crianza. Explorar acerca de la calidad y duración del sueño, ejercicio, alimentación, uso de medicación no prescrita por el médico (automedicación).

Documentar la historia de la planificación familiar. Si el embarazo ocurrió utilizando algún medio anticonceptivo, evaluar las posibles fallas, enmarcar la anticoncepción dentro del proyecto de vida, y aclarar las dudas que la madre y la pareja tienen al respecto.

Es mandatorio conocer los antecedentes personales y familiares de enfermedad mental en la madre, puesto que los cambios hormonales y los estresores propios del período

perinatal, pueden favorecer la aparición de enfermedad mental o presentarse una recaída. Se sabe que las madres que viven en la pobreza tienen mayor probabilidad de enfermar mentalmente. (4)

La escala de Edimburgo, es un instrumento de tamizaje que consta de 10 preguntas y evalúa el riesgo de depresión perinatal. Dicha escala tiene alta sensibilidad y especificidad. Un puntaje ≥ 12 , indica riesgo de depresión. Es autoaplicable y puede ser utilizada en la consulta para documentar mejor el diagnóstico de depresión perinatal. (25)

Invitar a la pareja a colaborar con el cuidado de la madre y el bebé, procurando el descanso y periodos de sueño para la materna, aspectos fundamentales para el bienestar de la diada madre-hijo.

Finalmente, se puede recurrir a otras terapias complementarias que mejoran el bienestar de la gestante, (28) el ejercicio guiado, acupuntura, masajes corporales, exposición a la luz, grupos de apoyo, “mindfulness” o conciencia plena.

Recomendar los recursos existentes en el medio que pueden complementar el trabajo del personal de salud, derivar a la madre a grupos de apoyo, gimnasia prenatal, acompañamiento con doulas. Dicha recomendación debe hacerse a través de un dialogo motivacional.

Conclusiones

Durante el periodo perinatal, la mujer enfrenta una serie de cambios que tienen que ver no sólo con su cuerpo sino con su ser. Todo lo que haga o deje de hacer puede tener consecuencias positivas o negativas en la evolución de su embarazo, en la salud fetal y en el futuro del niño a corto, mediano y largo plazo.

El embarazo no protege a la mujer de enfermar mentalmente, por el contrario, puede aumentar la vulnerabilidad, y el posparto es un periodo en el que la mujer es aún más susceptible de debutar con un cuadro psiquiátrico o presentar recaídas de enfermedades previas.

El convertirse en madre acarrea una serie de responsabilidades, las cuales aumentan en la medida que es mayor el número de hijos. Un porcentaje importante de madres que asisten a la consulta prenatal presentan

problemas y dificultades de orden psicosocial. A pesar de ser factores de riesgo para la salud mental y para el desenlace obstétrico de la gestante, no suelen ser explorados adecuadamente.

El desarrollo de las competencias por parte del profesional de la salud para evaluar asertivamente los aspectos emocionales, sentimientos, temores y creencias de la gestante, se constituye en una necesidad sentida. Es mandatorio tener presente el desarrollo de estas competencias en el entrenamiento de los profesionales que atienden a las mujeres en periodo perinatal.

Por otro lado, en el momento de tratar a la madre, si esta presenta depresión, debe haber un espacio para la psicoeducación, evaluar el riesgo beneficio de tratar o no tratar farmacológicamente, concertar con la madre y su pareja los delineamientos a seguir.

La muerte por suicidio relacionado con el embarazo es una importante causa de mortalidad materna, potencialmente evitable; hace falta identificar las pacientes vulnerables para ofrecer un tratamiento activo y reforzar el seguimiento. El estrecho contacto que los profesionales de la ginecoobstetricia mantienen con las embarazadas/ puérperas, proporciona una oportunidad única para diagnosticar y tratar precozmente la depresión perinatal. El trastorno puede ocasionar consecuencias negativas a la madre, el entorno familiar y, en especial, a la descendencia. La Escala de Depresión de Edimburgo para la detección de probables casos, tanto en el embarazo como en el posparto, es un instrumento práctico y con alta correlación con el diagnóstico de depresión en dicho periodo.

En síntesis, el abordaje de las madres en su periodo perinatal será mejor, siempre y cuando los profesionales que las acompañan tengan presente que la mente y el cuerpo funcionan como una unidad y no existe una dicotomía entre ambas partes.

Lecturas recomendadas

1. Meltzer-Brody S, Maegbaek ML, Medland SE, Miller WC, Sullivan P, Munk-Olsen T. Obstetrical, pregnancy and socio-economic predictors for new-onset severe postpartum psychiatric disorders in primiparous women. *Psychological medicine*. 2017 Jun;47(8):1427-41.
2. Boyce P. 50 years of perinatal psychiatry. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2017 Sep;51(9):860-2.
3. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: the developmental origins of health and disease hypothesis. *American Journal of Psychiatry*. 2017 Apr 1;174(4):319-28.
4. Shapiro GD, Fraser WD, Frasch MG, Séguin JR. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med*. 2013;41:631-45
5. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008 Aug 1;32(6):1073-86.
6. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014;384:1800-19.
7. Glover V. Prenatal stress and its effects on the fetus and the child: possible underlying biological mechanisms. In *Perinatal programming of neurodevelopment 2015* (pp. 269-283). Springer, New York, NY.
8. Wang Y, Fu W, Liu J. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2016 Feb 16;29(4):660-8.
9. Matrisciano F, Dong E, Nicoletti F, Guidotti A. Epigenetic Alterations in Prenatal Stress Mice as an Endophenotype Model for Schizophrenia: Role of Metabotropic Glutamate 2/3 Receptors. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2018 Nov 30;11:423.
10. Castro RT, Anderman CP, Glover V, O'Connor TG, Ehlert U, Kammerer M. Associated symptoms of depression: patterns of change during pregnancy. *Archives of women's mental health*. 2017 Feb 1;20(1):123-8.
11. *Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, American Psychiatric Association, 2013.
12. Stewart, Donna E.; Vigod, Simone. Postpartum depression. *New England Journal of Medicine*, 2016, vol. 375, no 22, p. 2177-2186.
13. Van den Bergh BR, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, Hoyer D, Roseboom T, Räikkönen K, King S, Schwab M. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017 Jul 28.
14. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin psychiatry*. 2013;74:e321-9

15. Woody CA, Ferrari AJ, Sisking DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord.* 2017;219:86–92.
16. Bennett IM, Marcus SC, Palmer SC, Coyne JC. Pregnancy-related discontinuation of antidepressants and depression care visits among Medicaid recipients. *Psychiatr Serv.* 2010;61:386–91
17. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004;26:289–95
18. Pearlstein T, Howard M, Salisbury A, Zlotnick C. Postpartum depression. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2009 Apr 1;200(4):357-64.
19. Lindahl V, Pearson L, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Women Ment Health* 2005;8:77-87
20. Appleby L. Suicide during pregnancy and in the first postnatal year. *BMJ* 1991;302(6769):137-140.
21. Sein Anand SJ. Acute suicidal self-poisonings during pregnancy. *Prezegl D Lekarski* 2005;62(6):434-435.
22. Newport DJ, Pennell PB, Ragan K, Stowe ZN. Suicidal ideation in pregnancy: assessment and clinical implications. *Arch Women Ment Health* 2007;10:181-187
23. Aguirre-Martínez NS, Vélez-Álvarez GA, Zuleta-Tobón JJ. Mortalidad por suicidio relacionado con el embarazo en Antioquia (Colombia), 2004-2014. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2018 Dec 20;69(4):239-48.
24. Gaviria SL, Duque M, Vergel J, Restrepo D. Síntomas depresivos perinatales: prevalencia y factores psicosociales asociados. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2019 Sep;48(3):166-73.
25. Jadresic ME. Depresión perinatal: Detección y tratamiento. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2014 Nov 1;25(6):1019-28.
26. Naranjo C, Castaño, G. Gaviria S. Prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas en el embarazo. 2017. En prensa.
27. Sierra-Macías, A., Covarrubias-Bermúdez, M. de los Á., González-Pérez, G. J., & Alfaro-Alfaro, N. (2019). Embarazos adolescentes y representaciones sociales (León, Guanajuato, México, 2016-2017). *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*, 17(1), 315-325. doi:<https://dx.doi.org/10.11600/1692715x.17119>
28. Gallo-Padilla D, Gallo-Padilla C, Gallo-Vallejo FJ, Gallo-Vallejo JL. Lumbalgia durante el embarazo. Abordaje multidisciplinar. *SEMERGEN-Medicina de Familia.* 2016 Sep 1;42(6):e59-64



Cursos de actualización, simposios, congresos, diplomados y mucho más.

Centro de Extensión
Facultad de Medicina

(+574) 219 6940 | (+574) 219 6947

✉ cemedicina@udea.edu.co

🌐 <https://extension.medicinaudea.co>



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina