



FASGO CIENCIA - INFORMA

Revista de la Federación Argentina
de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

REVISTA FASGO

DIRECTOR: Dr. Raúl Héctor Winograd

SECRETARIOS DE REDACCIÓN: Dr. Bernardo Kupferberg
Dr. Leonardo Kwiatkowski
Dra. María Belén Pérez Lana

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2009-2011

PRESIDENTE: Dr. Francisco Gago

VICEPRESIDENTE: Dr. Néstor Garelo

SECRETARIO GENERAL: Dr. Roberto Castaño

PROSECRETARIO GENERAL: Dr. Gustavo Botti

TESORERA: Dra. Diana Della Latta

PROTESORERO: Dr. Osvaldo Yoma

SECRETARIO DE ACTAS: Dr. Samuel Seiref

DIRECTOR DE PUBLICACIONES: Dr. Sergio Mirkin

VOCALÉS TITULARES: Dra. Francisca Stefanic
Dr. Mariano Grilli

VOCALÉS SUPLENTE: Dra. Graciela Flisiak
Dra. Patricia Cingolani

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

TITULARES: Dr. Constantino Mattar

Dr. Edgardo Varela

Dra. Mercedes Persoglia de Garbarino

SUPLENTE: Dr. Carlos Arce

Dr. Jorge Piccolini

Dr. Enrique Guertzovich

TRIBUNAL DE HONOR

TITULARES: Dr. Roberto Tozzini

Dr. Nicolás Qualeta

Dr. Raúl Schwam

SUPLENTE: Dr. Orlando Forestieri

Dr. Noe Tagliavini

Dra. Regina Gaska

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

PRESIDENTE: Prof. Dr. Jorge Novelli

VICEPRESIDENTE: Prof. Dr. Roberto Tozzini

SECRETARIO: Prof. Dr. Mario Palermo

PROSECRETARIO: Prof. Dr. Jorge Sarrouf

SECRETARIO DE ACTAS: Prof. Dr. Enrique Quiroga

VOCALÉS: Prof. Dr. Jorge Renzi

Prof. Dr. Domingo Pomares

Prof. Dr. Carlos López

Prof. Dr. Hector Bolatti

Prof. Dr. Edgar Zanuttini

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EDUCACIÓN A DISTANCIA FASGO XXI

Directores Honorarios: Dr. Osvaldo Paradat
Dr. Roberto Tozzini

Coordinadora General: Dra. Olga Susana Álvarez

DIRECTORES DE ÁREA:

Ginecología: Dr. Roberto Elizalde
Dr. Hernán Filippo

Obstetricia: Dr. Carlos Becker
Dr. Leonardo Kwiatkowski

Mastología: Dr. Jorge Martín
Dr. Eduardo Ábalo

ESCUELA ARGENTINA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTORES DE ÁREA

Ginecología: Dr. Mariano Grilli
Dra. Mabel Martino

Obstetricia: Dr. Rodolfo Giuliano
Dra. Liliana Salcedo

COORDINADORES DE ÁREA:

Ginecología: Dr. Pedro Daguerre
Dra. Laura Saucheli

Obstetricia: Dra. Claudia Travella
Dra. Patricia Cingolani

COMISIONES NACIONALES

COMITÉ ASUNTOS LEGALES

Dr. Julio Firpo

COMISIÓN EJERCICIO PROFESIONAL

Dr. Carlos Tidone
Dr. Julio Malamud
Dr. Guillermo Landi

COMISIÓN DE RESIDENCIAS MÉDICAS

Dr. José María Mendez Ribas

COMITÉ DE RESIDENTES

Dr. Martín Etchegaray Larruy

COMISIÓN VIOLENCIA DE GÉNERO

Dra. Diana Galimberti

COMISIÓN SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Dr. Roberto Sanguinetti

COMITÉ DE MORTALIDAD MATERNA

Coordinador: Dr. Carlos Ortega Soler
Integrantes: Dr. Raúl Winograd
Dr. Leonardo Kwiatkowski

REPRESENTANTE ANTE FIGO

Dr. Jorge Novelli

EXECUTIVE BOARD FIGO

Dr. Néstor Garello

REPRESENTANTE ANTE FLASOG

Dr. René del Castillo

REPRESENTANTES ANTE EL MINISTERIO DE SALUD

Dr. Roberto Sanguinetti
Dr. Leonardo Kwiatkowski

FASGO: Av. Córdoba 1646 5º piso Of. 201 (1055) Buenos Aires, Argentina
Telefax: (54-11) 4812-8800/3656 - E-mail: fasgo@fasgo.org.ar Web: www.fasgo.org.ar

Editorial ASCUNE Hnos. Bulnes 1985 2º piso Dto. "5" (1425) Buenos Aires, Argentina
Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601 - E-mail: ascune@arnet.com.ar Web: www.editorialascune.com

Contenidos

ISSN 15-4028-5528

VOLUMEN 10 - Nº 2 - DICIEMBRE 2011

CONSENSOS

Consenso Argentino sobre Parálisis Cerebral. Su causalidad y prevención en Perinatología 52
Coordinadores: Dres. Roberto Kekliklián, Guillermo Roccatagliata, Osvaldo Fustinoni

Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico 69
Coordinador: Dr. Manuel Nölting

TRABAJOS ORIGINALES

Asociación entre endometriosis y cáncer de ovario 77
Dres. Jorge Gori, Roberto Castaño, Diego Häbich, Alfredo Camargo, Facundo Fiameni, Federico Bianchi, Mariela Barreto

Linfoflebitis Cordonal 88
Dres. Francisco Eduardo Gago, Javier Ignacio José Orozco

Formas de presentación clínica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico 92
Dres. María Belén Pérez Lana, Liliana Galluzzo, Georgina Blanco, Claudia Onetto, Vanesa Straminsky, Manuel Nölting



Consenso Argentino sobre Parálisis Cerebral. Su causalidad y prevención en Perinatología

COORDINADORES

PROF. DR. ROBERTO KEKLIKIÁN
PROF. DR. GUILLERMO ROCCATAGLIATA
PROF. DR. OSVALDO FUSTINONI
Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

Federación Argentina de Sociedades de Obstetricia y
Ginecología, Asociación Argentina de Perinatología.

ESTE DOCUMENTO FUE ELABORADO POR EL SIGUIENTE GRUPO DE TRABAJO:

COORDINADORES

Prof. Dr. Roberto Keklikíán
Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata
Prof. Dr. Osvaldo Fustinoni

CONSULTORES

Prof. Dra. Liliana Susana Voto (UBA)
Prof. Dr. Raúl Winograd (UBA)
Prof. Dr. Héctor Evidente Bolatti (Universidad Nacional
de Córdoba)
Prof. Dra. M. Alejandra Elizalde Cremonte (Universidad
Nacional del Nordeste)
Prof. Dr. Juan Carlos Nassif (UBA)
Prof. Dra. Vicentita Mirta Clara Caruso (Universidad
Nacional de Cuyo)
Prof. Dr. Mario Palermo (UBA)
Prof. Lic. Obst. Claudia Negri (UBA)
Prof. Dr. José Raúl Oubiña (UBA)
Prof. Dr. Eduardo Valenti (UBA)
Prof. Dr. Santiago Elizalde Cremonte (Universidad
Nacional del Nordeste)
Prof. Dr. José Luis Castaldi (Universidad Nacional del Sur)
Prof. Dra. Marta Susana Bertín (UNS)
Prof. Dr. Lucas Otaño (UBA)
Prof. Dr. Carlos Becker (UBA)
Prof. Dra. Graciela López de Degani (UADER,
Universidad Autónoma de Entre Ríos)
Prof. Dr. Florencio Casavilla (UBA)
Dr. Ariel Karolinski (Director de CISAP- Hospital Durand)

COLABORADORES

Dr. Roberto Sanguinetti
Dr. Claudio Solana
Lic. Obst. Alicia Cillo
Dra. Rosana Corazza
Dra. María Victoria Fesquet
Dr. Ricardo González Costa
Dra. Susana Martín
Lic. Obst. María R. Rodríguez
Lic. Obst. Hilda Mirta Rodríguez
Dr. Alfredo Uranga
Dra. Claudia Travella
Dr. Gustavo Vampa
Dr. Osvaldo Yoma

INSTITUCIONES QUE ADHIEREN AL PRESENTE CONSENSO

Asociación Argentina de Perinatología: Presidente:
Dr. Roberto Sanguinetti
Federación Argentina de Sociedades de Obstetricia y
Ginecología. Presidente: Prof. Dr. Francisco Gago
Federación de Obstétricas de la República Argentina
Presidente: Lic. Obst. María R. Rodríguez
Colegio de Obstétricos de la Provincia de Buenos Aires.
Presidente: Lic. Obst. Alicia Cillo
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia
de Buenos Aires
Asociación de Obstétricas Municipales (ADOM)
Sociedad Argentina de Pediatría
Centro de Investigación en Salud Poblacional (CISAP)

PARÁLISIS CEREBRAL ROL DEL CUIDADO PERINATAL

PRÓLOGO

La parálisis cerebral en 2011

Prof. Adjunto Dr. Roberto Isidro Keklikian

Facultad de Medicina, UBA.

En 2011, a más de una década desde el primer Consenso Argentino sobre Parálisis Cerebral de FASGO y de que la Asociación Argentina de Perinatología iniciara este trabajo requerido por la Academia Nacional de Medicina, múltiples avances se han producido. Tenemos la esperanza de que los recursos de neuroprevención y terapéuticos que actualmente se postulan puedan en el futuro constituirse en acciones tipificadas por la Medicina Basada en Evidencias. Sin embargo, los postulados del prólogo que en 2001 realizaron los Profesores Liliana S. Voto y Miguel Margulies continúan vigentes en la actualidad a los efectos metodológicos de elaborar este consenso basado en evidencia científica actual y no en suposiciones y esperanzas futuras. Hemos avanzado en el conocimiento de la etiología y la epidemiología de la parálisis cerebral, pero gran parte de los casos siguen rotulados como de etiología idiopática. Se postulan en la actualidad acciones tendientes a la previsión y/o prevención de la parálisis cerebral, tales como la administración de sulfato de magnesio, hipotermia, etc., pero resulta imposible aseverar al momento de cerrar este consenso que éstas sean efectivas.

Debemos tener prudencia ante las expectativas, en un momento del avance del conocimiento en que se ha tornado mucho más evidente que algunas prácticas basadas fundamentalmente en la tradición y en creencias sociales pueden incluso resultar perjudiciales. Un ejemplo concreto es el monitoreo electrónico fetal anteparto en pacientes de bajo riesgo obstétrico, sin evidencias científicas que lo sustenten. Cuando no se detectan factores de riesgo en las pacientes obstétricas, el monitoreo electrónico fetal anteparto en general ha demostrado baja capacidad predictiva. En algunos casos produce información confusa que puede llevar a decisiones erróneas. Por ello su aplicación debiera restringirse

al trabajo de parto y en el período anteparto sólo está indicado en pacientes tipificadas previamente como “de alto riesgo obstétrico”.

Un avance destacable son los parámetros objetivos que deben constatar para tipificar que una parálisis cerebral fue producida por un evento hipóxico o por el contrario, descartarlo. En 2001 los Profesores Voto y Margulies nos decían: “ASOCIACIÓN NO ES IGUAL A CAUSA O ETIOLOGÍA”. En 2011 es aún más evidente para la parálisis cerebral: la “asfixia perinatal” no es siquiera el evento que con mayor frecuencia se asocia a parálisis cerebral, y existe metodología objetiva y certera en la actualidad tanto para convalidar como para descartar esta etiología como causa de parálisis. Es imperativo que ésta sea aplicada en toda valoración de causalidad en parálisis cerebral.

En toda valoración de etiología y temporalidad de un caso de parálisis cerebral siempre debemos controlar el “error o sesgo de valoración retrospectiva” o “*hindsight bias*” que es metodológicamente inaceptable en una instancia pericial. Fischhoff, Roesse y Olson demostraron que este error (creer que “sabíamos lo que iba a suceder”) es frecuente en el pensamiento humano, pero debe ser controlado por el experto que realiza una pericia. Toda pericia es una “experticia” y quien no posea la capacidad adecuada deberá abstenerse de realizarla o asumir la responsabilidad por los daños que sus errores periciales puedan causar tanto a los pacientes como a los profesionales (síndrome Forense de Sócrates). Tengamos presente que: “No siempre un mal resultado es producto de una conducta médica errónea... No siempre un buen resultado es producto de una conducta médica acertada...”. Las combinaciones inversas también son posibles. Toda pericia médica debe realizarse con el mismo rigor científico que la praxis médica asistencial, aplicando procedimientos, medios y técnicas propios del método científico para arribar a conclusiones objetivas.

El presente Consenso Argentino, nuevamente refrendado por todas las Sociedades Científicas más representativas e involucradas en la atención perinatal, clarifica e informa postulados convalidados por la evidencia científica y la experiencia de destacados especialistas pertene-

cientes a Universidades y Sociedades Científicas. Se constituye en herramienta para el análisis crítico y objetivo de la praxis médica, beneficiando a los pacientes y a los profesionales de la salud que los asisten. Permite ejercer sana crítica a quienes deben juzgar casos controvertidos y esperamos contribuya al progreso de la ciencia médica para el beneficio de toda la sociedad.

INTRODUCCIÓN

Roberto Keklikian, Guillermo Roccatagliata y Osvaldo Fustinoni

El desarrollo de las neurociencias vinculado con la salud ha sido altamente significativo en las últimas décadas; se ha logrado comprender fenómenos y patologías antes inexplicados o que respondían a explicaciones erróneas o incompletas. La salud neurológica es un elemento esencial en la capacidad y la calidad de vida de las personas, sus alteraciones severas son una de las principales causas de la llamada “gran invalidez” y de minusvalías de diversos grados y caracteres, permanentes o temporarias.

Antiguamente se consideraba que el daño neurológico en el recién nacido se debía inequívocamente a eventos vinculados con disminución de la oxigenación fetal durante el parto y por lo general era responsabilidad del obstetra que lo asistía. El progreso del conocimiento científico permitió que durante la década de 1990 se comenzara a comprender que este daño neurológico también podía deberse a causas totalmente distintas a la hipoxia pero que como resultado final provocan idéntico efecto: daño neurológico y/o parálisis cerebral en el recién nacido. El criterio de temporalidad de la aparición del daño también se amplía, se ha demostrado que el daño neurológico no necesariamente acaece durante el parto, existe un significativo número de casos en el que el daño ya se ha producido aún antes del inicio del trabajo de parto.

En 2000 la Asociación Argentina de Perinatología en conjunto con otras entidades científicas a pedido de la Academia Nacional de Medicina, con la coordinación del Académico Alfredo Larguía y un grupo de trabajo, elaboró un Consenso basado en otros documentos similares y/o vinculados publicados en otros países tales como:

- The origins of cerebral palsy--a consensus statement. The Australian and New Zealand Perinatal Societies. *Med J Aust* 1995 Jan 16; 162(2):85-90. Australia y Nueva Zelanda.
- Depp R. Perinatal asphyxia: assessing its causal role and timing. *Semin Pediatr Neurol* 1995 Mar; 2(1):3-36. Jefferson Medical College, Filadelfia, Estados Unidos de América.
- MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999 Oct 16; 319(7216):1054-9. Australia.
- MacLennan A. A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2000 Feb; 40(1):13-21. International Cerebral Palsy Task Force (se constituye un grupo científico colaborativo a nivel internacional).

En 2001 el referido consenso fue revisado y ampliado bajo la dirección de la Prof. Dra. Liliana Susana Voto en el Congreso de FASGO en la Ciudad de Mendoza, en setiembre 2001. Transcribimos aquí su prólogo:

Prólogo del Consenso sobre Parálisis Cerebral aprobado en 2001

Prof. Tit. Dra. Liliana S. Voto

Prof. Tit. Emérito Dr. Miguel Margulies

“La parálisis cerebral tiene una prevalencia de 1 a 2 por mil nacidos vivos según estadísticas mundiales. Pero el impacto emocional, financiero y de discapacidad física que involucra al afectado como a todas las personas que lo rodean y cuidan es enorme. Erróneamente, le fue atribuida al trabajo de parto y parto, y, por supuesto, a quienes están a cargo de su atención en forma directa, la total responsabilidad sobre el origen de esta terrible afección, atribuyendo que se produce por desatención del mismo al no haber abordado conductas ante los “signos de alarma”. De aquí surge una pregunta fundamental: ¿A qué llaman signos de alarma? ¿A la frecuencia cardíaca fetal, a la presencia de líquido

amniótico meconial, a la puntuación de Apgar, a la presencia de convulsiones en el período neonatal, al bajo pH en sangre de cordón?

¿La presencia de uno solo de estos parámetros alterados preconiza la parálisis cerebral?

Existen claras evidencias en la literatura de que la detección de algunos de los parámetros precedentes, más aún, el de varios juntos, no tiene relación causal con la parálisis cerebral - muchos de los casos diagnosticados como asfixia perinatal no van seguidos de parálisis cerebral y la mayoría de las parálisis cerebrales no están asociadas con asfixia severa intraparto. Es de vital importancia puntualizar que ASOCIACIÓN NO ES IGUAL A CAUSA O ETIOLOGÍA. De allí que hay innumerables ejemplos en la literatura y en la vida diaria profesional acerca de trabajos de parto donde el feto evidencia alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal junto a líquido amniótico meconial y bajo *score* de Apgar al minuto y no presentan parálisis cerebral. Más aún, el concepto de "pH bajo" en sangre de cordón fue variando a través del tiempo desde <7,20 hasta la actualidad, donde hay publicaciones que lo llevan a < 6,90.

Ya en 1985, el prestigioso perinatólogo Dr. Roger Freeman dijo: "Si nosotros debemos enseñar sólo aquello que sabemos que es cierto en oposición a lo que sabemos que es un mito, mucho de lo que "sabemos" acerca de las causas pre y perinatales de la parálisis cerebral, retardo mental y epilepsia no debieran ser dichas nunca más" (sic).

La etiología de la mayoría de los casos de parálisis cerebral continúa desconocida y, por lo tanto, su aparición NO PUEDE SER PREVISTA NI PREVENIDA. Tanto prenatalmente como intraparto, se carece de métodos sensibles de detección de los eventos que llevarían a la parálisis cerebral, en primer lugar porque existen mecanismos aún desconocidos, y en segundo lugar porque aquéllos en los cuales se había depositado toda la confianza, como el monitoreo electrónico fetal, demostró ser efectivo para el pronóstico "muerte", pero no para el diagnóstico de MORBILIDAD GRAVE que termina en una parálisis cerebral.

Diversos estudios han observado diferentes aspectos de interés para este consenso. En los

embarazos gemelares monocigotas, cuando fallece uno de los fetos, el sobreviviente tiene un 40-50% de probabilidad de desarrollar parálisis cerebral por leucomalacia originada en la embolización de material trombotico desde el feto muerto y por hemorragias en la circulación del feto muerto (por las conexiones transplacentarias existentes en los gemelos monocigóticos).

No debemos olvidar, aun con una frecuencia baja, la asociación de encefalopatía hipóxico-isquémica con errores congénitos del metabolismo, por ej., aciduria hiper-2 oxoglutarica, que es un trastorno recesivo autosómico (Bernardis PG y cols. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107:941-2) cuyo defecto enzimático primario se desconoce, pero produce un empleo tisular inadecuado del oxígeno que lleva a daño cerebral. La enfermedad es lentamente progresiva e involucra predominantemente al sistema extrapiramidal con convulsiones y parálisis cerebral. A pesar de estas características, los niños a veces sobreviven. Se presenta el caso de una multípara de 42 años con dos abortos previos en el primer trimestre y una cesárea de emergencia al término. En el embarazo actual (el cuarto) se optó por una cesárea electiva. Tras una gestación sin complicaciones, la paciente ingresó a las 39 semanas para su cesárea, en la cual se observó meconio espeso, Apgar 4 al minuto y 5 a los 5 minutos, pH de 7,25 y peso al nacer de 3900 gramos. El bebé no respiró espontáneamente y fue resucitado. Tenía convulsiones en las que estaba involucrado el sistema extrapiramidal, deficiencia de la oxidasa citocromica con hipoxia tisular.

Un factor para tener presente es la posibilidad de que el feto tenga convulsiones *in utero*. Esta entidad fue descripta por primera vez por Badr El Din (J Pediatr 1960; 56:655-7) durante una ultrasonografía en un embarazo con resultado adverso. Keogh JM y cols. (Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79:787-9) describen un subgrupo de 8 de 276 mujeres (2,9%) en el Estudio de Encefalopatía Neonatal de Australia Occidental, que se presentaron a la consulta durante el embarazo quejándose de fetos que se movían mucho, con la sospecha de que tenían convulsiones, y que posteriormente desarrollaron encefalopatía.

falopatía neonatal y convulsiones posnatales. Lo llamativo fue que 6 de los 8 recién nacidos tenían Apgar normal a los 5 minutos. Las convulsiones ocurrieron en forma precoz: 7 dentro de los 30 horas del parto (5 de ellos dentro de las primeras 12 horas del parto) y uno en la sala de partos. Cinco de los 8 tenían evidencia de una patología intracerebral: infartos del lóbulo parietal, en los ganglios basales e infarto talámico. Hasta la fecha uno de los 8 niños desarrolló PC severa y falleció y otro desarrolló una hemiplejia moderada que se resolvió espontáneamente. Todos los sobrevivientes mostraron resultados normales o superiores a los de la población general con la escala del desarrollo de Griffith. No existen dudas de que existen las convulsiones fetales, y consiguientemente existen evidencias de una gran proporción de disfunciones neurológicas que se originan en el período prenatal. Este es otro hecho que confirma el efecto de los sucesos anteparto. Las convulsiones fetales sitúan el tiempo del insulto encefalopático en el período antenatal, lo que tiene importancia médico-legal. Impey L y cols. (Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:594-7), en un estudio sobre la asociación entre fiebre materna y encefalopatía neonatal, concluyeron que la fiebre materna en el trabajo de parto está fuerte e independientemente asociada con morbilidad neonatal temprana, especialmente encefalopatía neonatal. La fiebre materna es un mejor indicador del riesgo fetal de encefalopatía que un cardiotocograma anormal. Esta determinación de la fiebre intraparto como factor de riesgo independiente para la encefalopatía neonatal proporciona mayor evidencia del rol de las vías inflamatorias en la etiología de la morbilidad neurológica neonatal.

A raíz de tres publicaciones de Badawi y cols. (BMJ 1995; 311:598-602 – BMJ 1998; 317:1549-53 – Br J Obstet Gynaecol 2000; 107:798-801), cuyos resultados sugerían en 1995 que la terapia materna con tiroxina está asociada con encefalopatía, y en 1998, que la enfermedad tiroidea materna estaba también asociada con encefalopatía neonatal. En 2000 publicaron los detalles clínicos de la enfermedad tiroidea materna en los 13 embarazos afectados y los tres de control incluidos en sus estudios, Girling J y de Swiet

M (Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:769-70) y expresaron su preocupación por la exactitud de los estudios. Aunque el diagnóstico global de enfermedad tiroidea materna (hipo e hipertiroidismo de diversa etiología) parece asociarse con encefalopatía neonatal, son inciertos los mecanismos por los cuales tanto la sub como la sobreactividad de la tiroides pueden causar el mismo resultado adverso. La aseveración primera de que el tratamiento con tiroxina causa encefalopatía neonatal, no puede, según estos autores, sustanciarse, en especial cuando se ha publicado información (N Engl J Med 1999; 341:549-55) que implica al hipotiroidismo no tratado como causa de retraso del neurodesarrollo a largo plazo, y debe suministrarse tiroxina a las dosis correctas como para lograr el eutiroidismo.

Este Consenso Argentino, refrendado por todas las Sociedades Científicas más representativas e involucradas en la atención perinatal, cumple con el objetivo de clarificar conceptos e informar la única verdad médica: aquélla que está convalidada por la evidencia científica y la experiencia de destacados especialistas a nivel nacional e internacional”.

En 2011, transcurrida una década desde el primer Consenso, la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO) y la Asociación Argentina de Perinatología (ASAPER) acuerdan reformular el consenso reemplazando los anteriores conforme los nuevos conocimientos incorporados a posteriori de ellos en áreas como la epidemiología, la infectología, los fenómenos inflamatorios, la prematuridad, el embarazo múltiple, la genética, los fenómenos en la placenta, las neuroimágenes y las terapias de rescate en parálisis cerebral en el recién nacido, entre otras. Algunos de estos conocimientos constituyen evidencia médica y otros se limitan a postulados científicos. El presente consenso explica más abajo en un esquema su metodología de desarrollo basado en información con rango de “Medicina Basada en Evidencias”.

Algunos ejemplos bibliográficos de estos avances son:

- O’Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002; 8(3):135-45. Estados Unidos de América.

- Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol* 2006 Apr; 19(2):129-34. Australia.
- Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Dekker GA. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection. *Obstet Gynecol Surv* 2003 Mar; 58(3):209-20. Australia.
- Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006; 34(1):5-12. Israel.
- Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003 Apr; 110 Suppl 20:124-7. Corea del Sur.
- Nelson KB, Chang T. Is cerebral palsy preventable? *Curr Opin Neurol* 2008 Apr; 21(2):129-35. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, Maryland. Estados Unidos de América.
- Longo M, Hankins GD. Defining cerebral palsy: pathogenesis, pathophysiology and new intervention. *Minerva Ginecol* 2009 Oct; 61(5):421-9. University of Texas. Estados Unidos de América.

ESTRUCTURA DEL CONSENSO SOBRE PARÁLISIS CEREBRAL

Visto lo provisional del conocimiento científico, los actuales coordinadores del consenso han propuesto a los expertos participantes agrupar sus aportes en tres secciones del presente consenso:

- A. Cuerpo normativo del consenso:** metodología del consenso y fundamentos generales para aplicar en la valoración de causalidad y praxis en casos de parálisis cerebral.
- B. Anexo I: Marco teórico y metodología para aplicar el consenso** (de actualización periódica)
 - a. Axiología y valoración médica de praxis y causalidad en parálisis cerebral. Niveles taxonómicos de certeza.

- b. Avances recientes sobre parálisis cerebral y grado de certidumbre respecto a estos a la fecha de su publicación.

C. Anexo II: Actualizaciones y bibliografía (de actualización periódica): conocimiento científico especializado vinculado con parálisis cerebral:

- a. Obstetricia y parálisis cerebral.
- b. Neonatología y parálisis cerebral.
- c. Pediatría y parálisis cerebral.
- d. Neurociencias y parálisis cerebral.
- e. Infectología y parálisis cerebral.
- f. Genética y parálisis cerebral.
- g. Otras especialidades y parálisis cerebral.

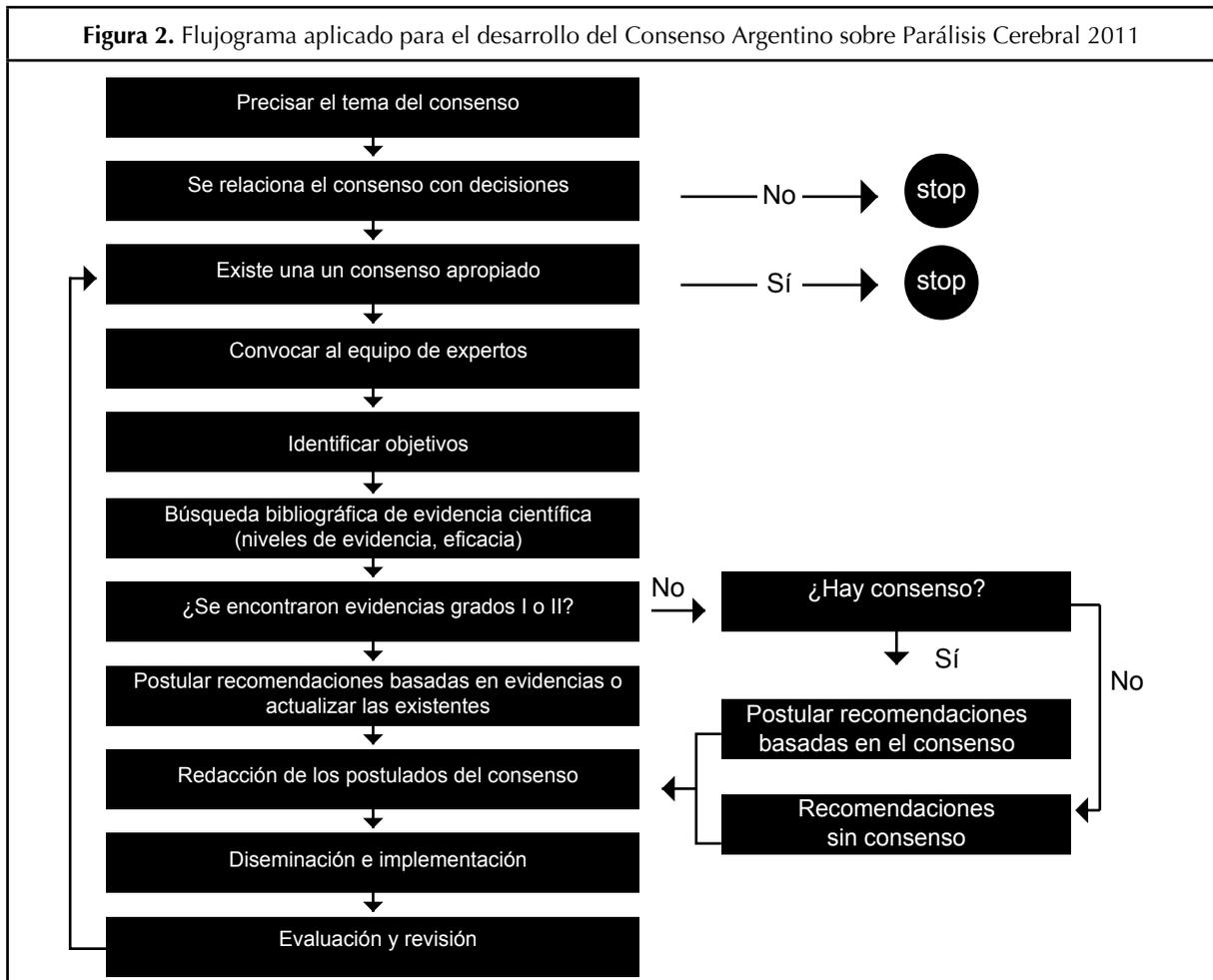
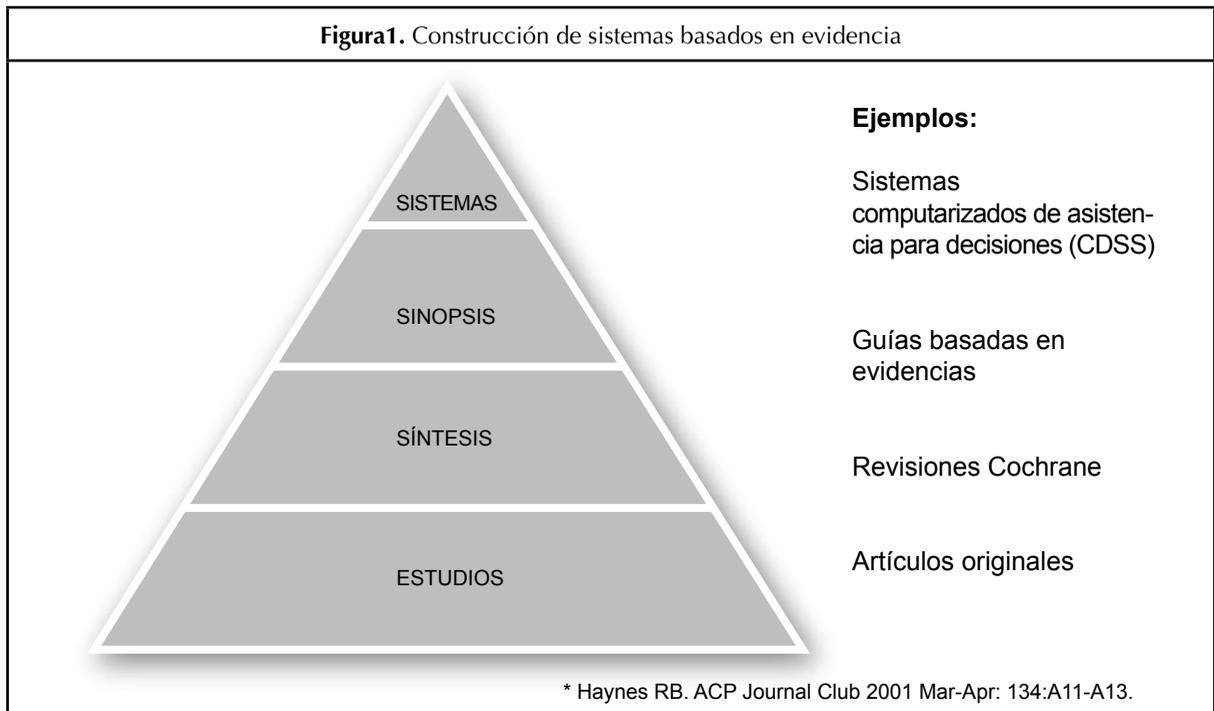
El presente consenso se aprueba y refrenda durante el Congreso de la Federación Argentina de Sociedades de Obstetricia y Ginecología en la Ciudad de Mar del Plata, diciembre 2011. La coordinación de la actual versión fue realizada por el Presidente del Tribunal Superior de la Asociación Argentina de Perinatología y Coordinador Ejecutivo del Internado Rotatorio en Tocoginecología Prof. Dr. Roberto Kekliklián (obstetra), el Secretario Académico de la Facultad de Medicina Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata (pediatra) y el Profesor Adjunto de Neurología (UBA) y Miembro de la Sociedad Neurológica Argentina Prof. Dr. Osvaldo Fustinoni (neurólogo). Se detallan las asociaciones y expertos que han participado en él.

CUERPO NORMATIVO DEL CONSENSO

Metodología del consenso sobre parálisis cerebral:

El presente consenso tiene características de "sinopsis" conforme la pirámide de "construcción de sistemas basados en evidencia". Sus postulados deben ser interpretados como pertenecientes a una "guía basada en evidencias".

El siguiente esquema muestra el proceso desarrollado para arribar a los postulados que forman parte del cuerpo normativo. Dentro del esquema remarcamos que se relevó información científica correspondiente a los niveles I y II de Medicina Basada en evidencias y la descripción del proceso que hemos desarrollado:



Para mayor claridad, la Tabla I clarifica a qué tipos de información científica corresponden los niveles de evidencia IA, IB, IIA y IIB utilizados como insumo para el presente consenso y a qué tipos de información corresponden los restantes niveles de evidencia. Asimismo se correlacionan los niveles de evidencia con grados de recomendación y las recomendaciones de este consenso se encuentran en las categorías A y B. Los distintos niveles y categorías se refieren específicamente a grados de certeza (evidencia).

CLASIFICACIÓN POR NIVELES DE LA EVIDENCIA DE OXFORD

En Sackett y cols. *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica (2ª edición)*. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 1994.

PRECISAR EL TEMA DEL CONSENSO: DEFINICIONES

Definiciones de “sufrimiento fetal” y asfixia

Hasta 1998, el “sufrimiento fetal” se encontraba incluido en la clasificación internacional de enfermedades ICD-9. El *American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)* recomendó ese año no utilizar este término por impreciso, inespecífico y con pobre valor predictivo positivo, por lo que se dejó de utilizar.

El término **asfixia** debe quedar reservado para la existencia de:

- a. Hipoxia.
- b. Acidosis.
- c. Acidemia.

DEFINICION DE PARÁLISIS CEREBRAL

La parálisis cerebral se define según el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Derrame Cerebral (integrante de los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU., NIH) como “...un grupo de trastornos que afecta la capacidad de una persona para moverse, mantener el equilibrio y la postura. Los trastornos aparecen durante los primeros años de vida. Por lo general, no empeoran con el tiempo. Las personas con parálisis cerebral pueden tener dificultades para caminar. También pueden tener problemas realizando tareas como escribir o usar tijeras. Algunas tienen otras afecciones médicas, como trastornos convulsivos, o discapacidad mental...”. Y agrega en su publicación disponible en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/cerebralpalsy.html> “...ocurre cuando las áreas del cerebro que controlan el movimiento y la postura no se desarrollan correctamente o se lesionan. Los signos prematuros de parálisis cerebral suelen aparecer antes de los 3 años de edad....” “....Algunos niños nacen con pa-

Tabla I. Niveles de evidencia

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
A	IA	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (homogéneos entre sí)
	IB	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	IIA	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	IIB	Estudio individual de cohortes/ ECA individual de baja calidad
	IIIA	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	IIIB	Estudio individual de casos y controles
C	IV	Series de casos, estudios de cohortes/casos y controles de baja calidad
D	V	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos

rálisis cerebral; otros la adquieren después del nacimiento...”.

Se trata de un trastorno motor no progresivo, que aparece precozmente en el recién nacido, y afectando a una o más extremidades, con espasticidad o parálisis muscular, relacionada con la **lesión de neuronas motoras altas del cerebro**.

Los pacientes más afectados padecen frecuentemente otros problemas neurológicos tales como retraso intelectual, epilepsia, problemas visuales y/o auditivos.

OBJETIVOS DEL CONSENSO DE PARÁLISIS CEREBRAL

DEFINIR LOS OBJETIVOS DEL CONSENSO

Los objetivos del presente consenso son:

- a. Determinar la metodología científica adecuada para identificar y valorar la causalidad de la parálisis cerebral, y los diversos grados de certeza científica que aportan las distintas pruebas médicas.
- b. Determinar la metodología científica adecuada para valorar en cada caso individual si la parálisis cerebral ha ocurrido pese a una correcta praxis médica o si, por el contrario, existió responsabilidad médica en su producción y/o en omitir acciones que razonablemente pudiesen haberla evitado.
- c. Determinar cuál es la real capacidad del adecuado cuidado perinatal para prevenir la parálisis cerebral y el actual grado de certeza sobre dichos conocimientos.
- d. Aportar información permanentemente actualizada sobre las distintas fuentes de conocimiento científico de la parálisis cerebral desarrollando los anexos I y II del presente consenso.
- e. Constituir una Comisión Permanente sobre Parálisis Cerebral en el ámbito del Tribunal Científico de la Asociación Argentina de Perinatología en conjunto con FASGO y con profesores de las Faculta-

des de Medicina de las Universidades Nacionales, con el objeto de mantener y difundir la actualización periódica de los Anexos del Consenso y proponer a FASGO la reformulación total del presente Consenso cuando los avances científicos volviesen inadecuado el vigente.

RECOMENDACIONES Y POSTULADOS CONSENSUADOS

Causalidad, temporalidad y grados de certeza

- La parálisis cerebral puede ser producida por múltiples causas. Entre ellas podemos citar malformaciones fetales, trastornos tiroideos maternos, exposición de la madre a tóxicos, infecciones intrauterinas tales como citomegalovirus, sífilis, rubéola, varicela y toxoplasma, corioamnionitis, factores obstétricos como polihidramnios, proteinuria severa o tensiones arteriales elevadas, metrorragia del tercer trimestre, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y gestación múltiple (esta última en relación con la prematuridad y la restricción del crecimiento intrauterino) y falta de oxígeno (asfixia, hipoxia o isquemia).
- El cerebro puede ser lesionado en forma irreversible por múltiples patologías durante su desarrollo feto-neonatal. En una importante parte de estas patologías no puede identificarse con razonable certeza la etiología ni el momento de la producción del daño neuronal en la actualidad.
- En más de 90% de los casos es improbable que una lesión intraparto sea la causa de la parálisis cerebral.
- La falta de oxígeno es solamente una de múltiples causas posibles de parálisis cerebral por lo que es incorrecto determinar que existió una falta de oxígeno basado únicamente en la presencia de parálisis cerebral en el recién nacido.
- La encefalopatía neonatal incluye la combinación de los siguientes signos: a) disminución de conciencia; b) pérdida de tono y reflejos; c) dificultad en la ali-

mentación; d) respiración y presiones anormales. Puede cursar o no con lesiones neurológicas permanentes. Se clasifica en leve, moderada y grave.

- La incidencia total de encefalopatía neonatal atribuible a la hipoxia intraparto, en ausencia de cualquier otra anomalía preconcepcional o anteparto, se estima aproximadamente en un 1,6 por 1000.
- Existen criterios objetivos para definir a un episodio hipóxico agudo intraparto como suficiente para causar parálisis cerebral aprobados por el comité especializado en el tema del *American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)*: deben estar presentes los cuatro criterios denominados "esenciales": a) acidosis metabólica en sangre de la arteria umbilical fetal obtenida tras el parto; b) comienzo temprano de encefalopatía neonatal severa o moderada en niños nacidos con 34 o más semanas de gestación; c) el tipo de parálisis cerebral debe ser cuadriplejía espástica o discinética; d) deben excluirse las siguientes causas suficientes de parálisis cerebral: traumatismo, trastornos de coagulación, enfermedades infecciosas y alteraciones genéticas.
- Otros signos "en conjunto" sugieren asfixia fetal, pero que no son específicos de ésta (por lo cual no son indicadores de certeza sino de probabilidad y deben ser descartados si se contraponen con la ausencia de los indicadores esenciales "acidosis metabólica", "comienzo temprano de encefalopatía neonatal" y/o "cuadriplejía espástica o discinética"): 1. Un signo indicador de un episodio hipóxico ocurrido inmediatamente antes o durante el parto. 2. Una bradicardia fetal súbita y sostenida, o ausencia de variabilidad persistente en la frecuencia cardíaca fetal, dips tipo II, o deceleraciones variables, cuando el patrón de frecuencia cardíaca fetal era previamente normal. 3. *Score* de Apgar menor de 3 en el primer minuto y a los 5 minutos del nacimiento. 4. Daño multisistémico en las primeras 72 horas de vida. 5. Lesión cerebral aguda no focal detectada precozmente mediante técnicas de imagen.
- La mayor parte de los niños que han presentado signos perinatales inespecíficos considerados como de asfixia intraparto sobrevive y resulta normal en su evolución a largo plazo.
- El análisis periparto de los gases sanguíneos es esencial para demostrar que la hipoxia estaba presente durante el nacimiento. Se puede obtener de la arteria umbilical o de sangre fetal siempre que haya transcurrido menos de una hora del nacimiento.
- Para poder establecer una causa debe ocurrir una acidosis metabólica severa, secuencialmente con encefalopatía neonatal temprana y con un tipo de parálisis cerebral que pueda haber sido causada por la hipoxia.
- Los estudios relevados muestran que la cuadriplejía espástica es la única clase de parálisis cerebral asociada con una interrupción aguda del aporte sanguíneo (especialmente cuando se asociada a discinesias).
- En recién nacidos prematuros y gemelares el riesgo de parálisis cerebral está aumentado. En recién nacidos pequeños para su edad gestacional, especialmente en aquéllos con peso al nacer menor a 1500 gramos, el riesgo de parálisis cerebral aumenta y la etiología probable son alteraciones placentarias y/o infecciones.
- El monitoreo fetal electrónico tiene claras limitaciones como medio para detectar acidosis fetal e hipoxia. Distintos estudios han demostrado en recién nacidos con un bajo pH de la arteria umbilical que el 50% se correlaciona con frecuencia cardíaca fetal normal en el monitoreo.
- La presencia de líquido amniótico meconial es orientativa para alertar, junto con otros métodos de control fetal, sobre una situación de riesgo fetal. Sin embargo, la producción de meconio refleja en la mayor parte de los casos la madurez gastrointestinal normal que lo produce por un estímulo vagal.

VALORACIÓN DE LA PRAXIS MÉDICA

- La praxis médica debe ser valorada con rigor y metodología científica, en concordancia con los conocimientos y normativas existentes al momento de su aparición. La praxis que debe realizarse es aquella que surge de las guías y recomendaciones emanadas de las autoridades sanitarias al momento de su ocurrencia.
- La calidad de la praxis médica no debe ser asociada automáticamente con buenos y malos resultados. Existen casos de baja calidad de la praxis médica asociados con buenos resultados y existen casos de alta calidad de la praxis médica asociados con malos resultados.
- Debe evitarse el “error de valoración retrospectiva” (*hindsight bias*) analizándose que se debía hacer conforme a la información de que se disponía “al momento del hacer” y no a información o resultados posteriores.
- El presente consenso no constituye un simple acuerdo de opiniones entre expertos, sino que se ha basado en evidencia científica objetiva y en él detallada. Por ello, constituye un vicio de la *lex artis* que debe observar toda pericia médica el apartamiento de éste por parte de un perito sin la adecuada fundamentación científica objetiva y/o basándose en opinión subjetiva no fundamentada en bibliografía médica que responda a niveles de evidencia I o II de la clasificación de Oxford.

BIBLIOGRAFÍA

- ACOG committee opinion. Use and abuse of the Apgar score. Committee on Obstetric Practice and American Academy of Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1996; 54(3):303-5.
- ACOG technical bulletin. Fetal heart rate patterns: Monitoring, interpretation and management. Int J Gynaecol Obstet 1995; 51(1):65-74.
- Amer-Wahlin I, Hellsten C, Noren H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I y cols. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. Lancet 2001; 358(9281):534-8.

CUIDADO PERINATAL.

POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN Y PREVISIÓN DE LA PARÁLISIS CEREBRAL

- La prevención y previsión de cualquier patología médica suele orientarse a sus causas y factores de riesgo asociados.
- En el estado actual de los conocimientos médicos, la parálisis cerebral es de difícil prevención y previsión vista su multicausalidad, aspectos aún no esclarecidos de ella.
- No existe conocimiento científico suficiente en la actualidad para saber el efecto de las distintas acciones de neuroprevención que se postulan sobre el universo de las parálisis cerebrales. Los avances en estos campos se refieren en el segundo anexo de este Consenso, que es actualizado permanentemente.
- La parálisis cerebral no debe ser considerada como sinónimo de un inadecuado control obstétrico, ya que el adecuado es incapaz de prevenirla en gran parte de sus casos y etiologías.
- Es incierta la real capacidad del adecuado cuidado perinatal para prevenir la parálisis cerebral y es bajo el grado de certeza sobre conocimientos referidos a previsión y prevención que tuviesen efectividad sobre el universo de las parálisis cerebrales.

- Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. J Perinat Med 2006; 34(1):5-12.
- Carbonne B, Langer B, Goffinet F, Audibert F, Tardif D, Le Goueff y cols. Multicenter study on the clinical value of fetal pulse oximetry. II. Compared predictive values of pulse oximetry and fetal blood analysis. The French Study Group on Fetal Pulse Oximetry. Am J Obstet Gynecol 1997; 177(3):593-8.
- Casey BM, Mc Intire DD, Leveno KJ. Continuous value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. N Eng J Med 2001; 344(7):467-71.
- Depp R. Perinatal asphyxia: assessing its causal role and timing. Semin Pediatr Neurol 1995 Mar; 2(1):3-36.

- Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Dekker GA. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection. *Obstet Gynecol Surv* 2003 Mar; 58(3):209-20.
- Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1506-12.
- Graham EM, Petersen SM, Christo DK, Fox HE. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the prevention of perinatal brain injury. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3):656-66.
- Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3): 628-36.
- Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol* 2006 Apr; 19(2):129-34.
- Longo M, Hankins GD. Defining cerebral palsy: pathogenesis, pathophysiology and new intervention. *Minerva Ginecol* 2009 Oct; 61(5):421-9.
- MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 139:1054-59.
- MacLennan A. A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2000 Feb; 40(1):13-21. International Cerebral Palsy Task Force.
- Nelson KB, Chang T. Is cerebral palsy preventable? *Curr Opin Neurol* 2008 Apr; 21(2):129-35. National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
- O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3):135-45.
- Perlman J. Summary proceeding from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2007; 117(3): 528-33.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Evidence-based Clinical Guideline Number 8. May 2001. The use of electronic fetal monitoring.
- Thacker SB, Stroup DF. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2)CD000063.
- The origins of cerebral palsy-a consensus statement. The Australian and New Zealand Perinatal Societies. *Med J Aust* 1995 Jan 16; 162(2):85-90.
- Van den Berg PP, Nelen WL, Jongsma HW, Nijland R, Kollee LA, Nijhuis JG y cols. Neonatal complications in newborns with an umbilical artery pH <7.00. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1152-7.
- Vintzileos AM, Antsaklis A, Varvarigos I, Papas C, Sofatzis I, Montgomery JT. A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation. *Obstet Gynecol* 1993; 81(6):899-907.
- Vintzileos AM, Nochimson DJ, Guzman ER, Knuppel RA, Lake M, Schifrin BS. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1):149-55.
- Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003 Apr; 110 Suppl 20:124-7.

ANEXO I: MARCO TEÓRICO Y METODOLOGÍA PARA APLICAR EL CONSENSO (DE ACTUALIZACIÓN PERIÓDICA)

- Axiología y valoración médica de praxis y causalidad en parálisis cerebral. Niveles taxonómicos de certeza.
- Avances recientes sobre parálisis cerebral y grado de certidumbre respecto a estos a la fecha de su publicación.

ANEXO II: ACTUALIZACIONES Y BIBLIOGRAFÍA VERSIÓN 1.1. (DE ACTUALIZACIÓN PERIÓDICA) CONOCIMIENTO CIENTÍFICO ESPECIALIZADO VINCULADO CON PARÁLISIS CEREBRAL:

- Obstetricia y parálisis cerebral
- Neonatología y parálisis cerebral
- Pediatría y parálisis cerebral
- Neurociencias y parálisis cerebral
- Infectología y parálisis cerebral
- Genética y parálisis cerebral
- Otras especialidades y parálisis cerebral

PROBLEMÁTICA DE LA VALORACIÓN RETROSPECTIVA DE LA PRAXIS MÉDICA

Prof. Dr. Roberto Kekliklián

Doctor de la UBA. Prof. Adj. de Obstetricia
Facultad de Medicina, UBA
Presidente del Tribunal Sup. de la ASAPER.
World Association of Perinatal Medicine

Resumen del texto publicado en Clínicas Perinatológicas Argentinas 2007-2009, Volumen 3. Buenos Aires: Ediciones ASAPER. 2008:1.

Pensamiento contrafáctico

El término “contrafáctico” significa contrario a los hechos acaecidos o a los eventos actuales. El pensamiento contrafáctico, también denominado por algunos autores “pensamiento conjetural” típicamente implica una especulación acerca de alternativas a lo realizado en el pasado que hubieran devenido en resultados posiblemente alternativos.

Nuestro psiquismo nos juega una trampa: nos hace creer que “siempre supimos lo que iba a pasar” cuando es fácilmente comprensible que esta afirmación es falsa.

El pensamiento conjetural por el contrario es útil si se lo emplea dentro del marco teórico de lo que se sabía en el pasado, de todo lo que podía ocurrir (y finalmente no ocurrió) en el pasado y dejando de lado la información de los resultados conocidos en el presente.

Esto no implica que los actuales resultados deban ser excluidos como “posibilidad del pasado” (de hecho eran posibles al punto que ocurrieron) pero deberán ser analizados “como una posibilidad más” y no como una posible certeza.

La ponderación de otorgar a estos resultados mayor o menor peso como posibilidad debe basarse en la experiencia de que se disponía en el pasado y no en la certeza de los resultados presentes.

Debate y valoración de la praxis médica

El pensamiento conjetural es muy usualmente empleado en dos momentos de la valoración de la praxis médica:

En los ateneos clínicos: en los que valoramos conductas médicas pasadas (en el caso puntual de la Perinatología la conducta obstétrica, neonatológica y/o perinatal adoptada) y sus resultados finales. Se debate:

- Si existían opciones a lo realizado; y
- Si lo realizado fue lo correcto y/o lo mejor.

En la instancia judicial: en la que se cuestiona una praxis médica basados en un mal resultado. Se debate a partir del mal resultado:

- Si de haber realizado una praxis distinta el resultado hubiese sido otro.
- Si la praxis fue errónea y por ende generadora de responsabilidad.

Es importante remarcar que así como el conocimiento de la medicina se basa en el conocimiento científico y su metodología, y en mucho menor medida en el conocimiento vulgar y el empirismo, los problemas de prospectiva médica deben encararse con igual rigor científico.

Consecuencias psicológicas

El pensamiento contrafáctico se expresa en distintas consecuencias psicológicas dentro de las cuales podemos destacar tres:

- Causalidad.
- Efectos de contraste.
- Juicio o valoración social.

La **causalidad** se define normalmente como la relación entre dos variables (objetos, estados, etc.) en la cual uno produce o genera cambios en el otro.

Sin embargo, sabemos que determinar con exactitud la causalidad de un evento no es fácil especialmente cuando éste puede ser provocado por más de un factor o por la concurrencia en distintas proporciones de muchos de ellos.

Esto ha determinado en el diseño de estudios científicos, tanto en perinatología como en otras ciencias, la aplicación de técnicas para discriminar la verdadera influencia causal de un factor a partir de técnicas tales como el análisis multivariado.

Los **efectos contrastantes** se definen como aquellos que surgen de la yuxtaposición de hechos u objetos.

El efecto contrastante ocurre cuando los juicios se desplazan de un estándar de comparación adecuado (que en el caso anterior no parece ser ni la barra de plomo ni la pluma). Influyen también las expectativas respecto de "lo que fue" y "lo que pudo haber sido".

Este fenómeno se observa frecuentemente en las valoraciones de conductas médicas que suelen ser bien consideradas en el caso de que su marco sea propicio o de calidad institucional, y mal valoradas en caso de que el marco sea el contrario. En realidad, lo que debiera valorarse es exclusivamente la conducta médica o la calidad.

Las **expectativas** también juegan un rol importante en errores de juzgamiento de conductas médicas donde la díada "buen resultado esperado - mal resultado final" puede generar un efecto psicológico de "subjetividad negativa" del juzgador de dichas conductas. Este fenómeno se observa especialmente en Obstetricia, donde la expectativa es el "nacimiento de un niño sano". En áreas de Cuidados Intensivos pueden observarse variaciones de expectativas según la realidad de cada caso y el pensamiento mágico o racional que desarrolle quien realiza la valoración.

El **juicio social o valoración social** también es influido por el pensamiento contrafáctico y dentro de este ítem queda incluir el tema principal de este capítulo: el *hindsight bias* o "error de apreciación retrospectiva".

Influyen sobre el juicio social:

- Emociones sociales.
- Estímulos que recibe quien opina por parte de terceros.
- La descripción previa y directa que se haga de lo que se debe juzgar.
- Las decisiones alternativas en consideración de los juzgadores.
- Sospechas de que algo podría haber sido de otra manera.

En el área de juicio o valoración social del pensamiento contrafáctico, los eventos pasados impresionan más predictibles en la actualidad de lo que fueron realmente en el pasado: esto es lo que se denomina "*hindsight bias*" o "error de apreciación retrospectiva"

Postulado por Roese y Olson en 1996 en un artículo publicado en el *Journal of Experimental Social Psychology*. Responde a la típica forma de que luego de ocurrido un hecho, la persona dice "siempre supe que iba a ocurrir".

Fischhoff tomó la idea de que quien comete el error de apreciación conjetural se encuentra convencido de que los hechos ocurrieron de la manera que ocurrieron y no pudieron haber ocurrido de ninguna otra manera, o sea, que asume una interpretación de tipo determinista que dista de la realidad fáctica.

Las personas "hacen sentido" del pasado superponiéndole estructuras simples de su recolección posterior a éste.

Según Fischhoff, a mayor número de alternativas posibles, menor posibilidad de real predicción del resultado.

El *hindsight bias* disminuye cuando no hay antecedentes condicionantes del resultado. Cuando estos existen, el *hindsight bias* puede aparecer y/o aumentar a partir de sobrevalorar la importancia de alguno de ellos y considerarlo responsable del resultado.

El *hindsight bias* se produce creando una cadena de eventos casuales que llevaban "inevitablemente" al resultado, el que "por error no fue anticipado" (lo cual es falso) y puede ser reducido si quien valora considera:

- Las causalidades alternativas.
- Los resultados alternativos.
- Los eventos que podrían haber ocurrido.

EL ÁNGULO NEUROLÓGICO

Prof. Dr. Osvaldo Fustinoni

Doctor de la UBA. Prof. Adj. de Neurología
Facultad de Medicina, UBA
Miembro Titular Soc. Neurológica Argentina,
World Federation of Neurology

La parálisis cerebral (PC) es una afección del sistema nervioso central caracterizada por un trastorno motor grave, de aparición neonatal o en la temprana infancia.

La PC tiene diversas formas de presentación clínica, pero existe consenso internacional en que la única vinculable a causa hipóxico-isquémica es aquella caracterizada por cuadriparesia espástica, sin discinesia asociada o con ella. Inversamente, la hipoxia-isquemia no es la única causa de cuadriparesia espástica neonatal. Las formas de PC discinética pura o atáxica son mayoritariamente de origen genético. La forma hemipléjica se debe a lesiones cerebrovasculares. La epilepsia, el retardo madurativo o el trastorno atencional hiperactivo no se vinculan a causa hipóxico-isquémica¹.

Sólo una minoría de casos de PC son de causa hipóxico-isquémica (10-20% en distintas casuísticas), y el 10% se asocia a algún evento intraparto que puede haber sido causa de hipoxia-isquemia. En algunas casuísticas, se ha detectado hasta el 70% de factores prenatales en casos de PC. En otras, la PC se asocia en aproximadamente el 25% de los casos a factores de riesgo anteparto o antenatales (obesidad, diabetes, disfunción tiroidea, prematuridad, preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, volumen anormal de líquido amniótico, cesárea previa), en el 25% a factores de riesgo intraparto (accidentes placentarios [*abruptio placentae*], prolapso del cordón, infección [corioamnionitis]), y en el 45%, a ambos²⁻¹¹. A pesar de que a veces un único factor, de intensidad suficiente, puede ser la causa de la PC, es más frecuente que haya más de un factor causal en el caso individual⁵.

La incidencia global de encefalopatía neonatal atribuible a hipoxia-isquemia intraparto, en ausencia de factores antenatales, es 1,6/10.000. Si bien en las últimas décadas el progreso en las prácticas de atención obstétrica, tales como el

monitoreo sistemático de la frecuencia cardíaca fetal y el aumento de los partos por cesárea, ha permitido reducir la frecuencia de asfixia o hipoxia-isquemia intraparto, la incidencia de PC, de aproximadamente 2/1000 nacimientos, ha permanecido estable, porque en la mayoría de los casos sus causas se vinculan a factores antenatales¹².

En la actualidad, en un caso puntual de PC de origen hipóxico-isquémico, no existe suficiente evidencia científica que permita establecer si el daño se produjo durante el embarazo, el parto o el período neonatal precoz¹³.

La PC de origen hipóxico-isquémico suele ser de instalación rápida, por lo que en muchos casos no resulta prevenible a pesar de un manejo obstétrico correcto, y no existen terapéuticas demostradas, más allá de las de rehabilitación tendientes a evitar las complicaciones de la secuela neurológica^{14,15}. Algunas estrategias de posible prevención se encuentran en etapa de investigación¹⁶⁻¹⁸.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) ha organizado un Grupo de Trabajo en Encefalopatía Neonatal y PC, que ha emitido las recomendaciones siguientes¹⁹⁻²¹.

Criterios ACOG para definir un evento intraparto suficiente como para causar PC

Criterios esenciales (deben cumplirse los cuatro):

1. Evidencia de acidosis metabólica en sangre arterial del cordón umbilical fetal obtenida al momento del parto: pH <7, exceso de base ≤ -12 mmol/l (o déficit de base ≥ 12 mmol/l).
2. Comienzo temprano de encefalopatía neonatal moderada o grave en nacidos de 34 o más semanas de gestación
3. PC de tipo cuadriplejía espástica o discinética.
4. Exclusión de otras etiologías identificables tales como trauma, coagulopatías, infección o trastornos genéticos.

Los siguientes criterios sugieren un evento próximo al parto y nacimiento (0-48 h), aunque no son específicos de daño por asfixia o hipoxia:

1. Evento hipóxico centinela que ocurre inmediatamente antes o durante el parto.
2. Bradicardia fetal brusca y persistente, o ausencia de variabilidad en la frecuencia cardíaca fetal en presencia de desaceleraciones persistentes, tardías o variables, generalmente posteriores al evento hipóxico centinela, con patrón previo normal.
3. Apgar 0-3 por más de 5 minutos.
4. Instalación de compromiso multisistémico dentro de las 72 h del nacimiento.
5. Neuroimagen temprana con evidencia de alteración cerebral no focal aguda.

La RM en casos de PC de origen hipóxico-isquémico, cuando es patológica, muestra mayoritariamente dos patrones de alteración^{22, 23}:

- Lesión difusa bihemisférica en ganglios basales, tálamos y brazo posterior de cápsula interna con preservación cortical relativa.
- Lesión cortical en áreas de irrigación limítrofe con preservación relativa de la sustancia gris central o basal.

La Academia Estadounidense de Neurología (*American Academy of Neurology, AAN*) recomienda efectuar RM en un niño con PC si la etiología no ha sido establecida (recomendación A, evidencia I-II)^{14, 24}.

REFERENCIAS

1. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:507-13.
2. Locatelli A, Incerti M, Paterlini G, Doria V, Consonni S, Provero C, Ghidini A. Antepartum and intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy at term. *Am J Perinatol* 2010; 27:649-54.
3. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, Northington FJ, Fox HE. A systematic review of the role of intrapartum

En nacidos que mostraron un patrón de frecuencia cardíaca fetal reactiva, seguida por deterioro brusco, rápido y persistente de la frecuencia cardíaca hasta el nacimiento, los criterios ACOG mostraron un alto porcentaje de positividad: $\geq 94\%$, evidencia III²⁵; 98,1%, evidencia II-3²⁶.

Ante una PC de posible causa hipóxico-isquémica, se considera de importancia contar con los siguientes elementos para poder confirmar el diagnóstico^{27, 28}:

- Registros legibles de frecuencia cardíaca fetal (cardiotocografía).
- Partograma adecuadamente documentado.
- Determinación de gases en sangre arterial del cordón.
- Histopatología placentaria.
- Evaluación diagnóstica completa del neonato, que incluya:
 - Hemograma con recuento diferenciado de eritrocitos nucleados.
 - Ionograma.
 - Calcemia.
 - Coagulograma.
 - Hepatograma.
 - Creatinina.
 - RM cerebral.

Al presente, la evidencia muestra que el cumplimiento de los criterios diagnósticos mencionados permite diferenciar las PC asociadas a causa hipóxico-isquémica de aquellas, mayoritarias, de otro origen.

hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:587-95.

4. Clark SM, Ghulmiyyah LM, Hankins GD. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:775-86.

5. Nelson KB. Causative factors in cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:749-62.

6. Nielsen LF, Schendel D, Grove J, Hvidtjørn D, Jacobsson B, Josiassen T, Vestergaard M, Uldall P, Thorsen

- P. Asphyxia-related risk factors and their timing in spastic cerebral palsy. *BJOG* 2008; 115:1518-28.
7. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006; 34:5-12.
 8. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:425-36.
 9. Pascual JM, Koenigsberger MR. Parálisis cerebral: factores de riesgo prenatal. *Rev Neurol* 2003; 15(37):275-80.
 10. Jacobsson B, Hagberg G, Hagberg B, Ladfors L, Niklasson A, Hagberg H. Cerebral palsy in preterm infants: a population-based case-control study of antenatal and intrapartum risk factors. *Acta Paediatr* 2002; 91:946-51.
 11. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995; 346:1449-54.
 12. Racinet C, Hoffmann P. Asphyxie périnatale et paralysie cérébrale: implications médico-legales. *Bull Acad Natl Med* 2010; 194:891-901.
 13. d'Aloja E, Müller M, Paribello F, Demontis R, Faa A. Neonatal asphyxia and forensic medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22(Suppl 3):54-6.
 14. Msall ME, Limperopoulos C, Park JJ. Neuroimaging and cerebral palsy in children. *Minerva Pediatr* 2009; 61:415-24.
 15. Menticoglou SM. How often do perinatal events at full term cause cerebral palsy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:396-403.
 16. Shankaran S. Prevention, diagnosis, and treatment of cerebral palsy in near-term and term infants. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:829-39.
 17. O'Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:816-28.
 18. Nelson KB, Chang T. Is cerebral palsy preventable? *Curr Opin Neurol* 2008; 21:129-35.
 19. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999; 319:1054-9.
 20. Longo M, Hankins GD. Defining cerebral palsy: pathogenesis, pathophysiology and new intervention. *Minerva Ginecol* 2009; 61:421-9.
 21. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Disponible en: www.acog.org
 22. Boog G. Paralysie cérébrale et asphyxie périnatale (I-diagnostic). *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38:261-77.
 23. Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006; 296:1602-8.
 24. AAN Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. Disponible en: www.aan.com/professionals/practice/index.cfm
 25. Phelan JP, Korst LM, Martin GI. Application of criteria developed by the task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol* 2011; 118:824-30.
 26. Strijbis EM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1357-65.
 27. Boog G. Asphyxie périnatale et paralysie cérébrale (II--Implications médico-legales et prévention). *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39:146-73.
 28. Muraskas JK, Morrison JC. A proposed evidence-based neonatal work-up to confirm or refute allegations of intrapartum asphyxia. *Obstet Gynecol* 2010; 116:261-8.



Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico

COORDINADOR:
MANUEL NÖLTING (SAEGRE)

SECRETARIAS:
LILIANA GALLUZZO (SAEGRE)
MARÍA BELÉN PÉREZ LANA (SAEGRE)

EXPERTOS:
MIGUEL CORREA (SOGMDP)
CARLOS LÓPEZ (CÓRDOBA)
HÉCTOR MIECHI (ROSARIO)
ROBERTO TOZZINI (ROSARIO)
CARINA UGARTECHE (MENDOZA)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935¹. Se lo considera un síndrome, es decir, un conjunto de signos y síntomas en los que un solo test no realiza el diagnóstico, por lo que es necesaria una definición clara y basada en la evidencia debido a las implicancias clínicas que posee esta patología.

DEFINICIÓN

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico, heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético, influenciado por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. El SOP es el trastorno endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva con una prevalencia del 6,5 al 8%².

DIAGNÓSTICO

Hasta el momento existen varias definiciones sobre el diagnóstico del SOP.

- La primera proviene de la publicación de una conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. (**Criterios del NIH, 1990**)³ y propone dos criterios, previa exclusión de otras patologías tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.
 1. Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia.
 2. Anovulación.
- La segunda definición proviene de otra conferencia de expertos organizada por ESHRE/ASRM en Rotterdam (**Criterios de Rotterdam, 2003**)^{4,5}. Este consenso determinó que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios, luego de la exclusión de otras enfermedades relacionadas, tales

como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.

1. Oligo o anovulación.
 2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
 3. Ovarios poliquísticos por ecografía.
- La inclusión de ovarios poliquísticos por ecografía como criterio diagnóstico originó un importante debate, por lo que surge la reunión de expertos de la **Sociedad de Exceso de Andrógenos** (SAE y PCO)⁶, y se realizó una revisión sistemática de trabajos de investigación sobre los aspectos epidemiológicos y fenotípicos del síndrome, con el fin de guiar el diagnóstico clínico y las futuras investigaciones sobre SOP. Así, se publicó la última definición de SOP que determina que los criterios son los siguientes:
 - Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia.
 - Oligo-anovulación.
 - Ovarios poliquísticos por ecografía.

Considerando siempre la exclusión de otros desórdenes de andrógenos o enfermedades relacionadas, tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.

AES concluye que el SOP es un desorden de exceso de andrógenos en la mujer y que el diagnóstico no puede ser establecido sin la evidencia clínica y/o bioquímica de Hiperandrogenismo⁶.

DEFINICIONES DE LOS CRITERIOS

- HIPERANDROGENISMO (signos clínicos)
 1. **Hirsutismo:** es el crecimiento de pelo terminal en zona andrógeno-dependientes, donde habitualmente la mujer no posee.

Para su diagnóstico se utiliza el *score* de Ferriman-Gallwey^{7,8}. Este *score* divide la superficie corporal en 9 regiones y a cada una de ellas le asigna un puntaje de 1 a 4 en función de la severidad del crecimiento de pelo. Valores mayores a 6-8 son considerados positivos para determinar presencia de hirsutismo.

2. Acné: es evaluado en forma independiente en cara y espalda usando la clasificación de leve, moderado y severo, según la cantidad de lesiones y tipo de ellas.

- Leve: microcomedones ≤ 2 mm, o menos de 20 comedones de más de 2 mm.
- Moderado: más de 20 comedones ≥ 2 mm con menos de 20 pústulas.
- Severo: más de 20 comedones ≥ 2 mm con más de 20 pústulas.
- Quístico: lesiones inflamatorias ≥ 5 mm en número variable.

- HIPERANDROGENEMIA (signos bioquímicos)

- De los dosajes disponibles de andrógenos, según consta en las revisiones sistemáticas, se concluye que los dos mejores predictores para el diagnóstico de hiperandrogenemia son el cálculo del índice de andrógenos libres y el dosaje de testosterona libre.

1. **Índice de andrógenos libres (FAI):** se calcula mediante la fórmula: (testosterona total $\times 3,47 / \text{SHBG}$) $\times 100$. La SHBG es la globulina fijadora de hormonas sexuales. El valor de testosterona total se expresa en ng/ml, mientras que el de SHBG en nmol/l, por lo que para convertir el valor de testosterona a la expresión en nmol/l debe multiplicarse su valor por la constante 3,47. Se utiliza como valor de corte un resultado $\geq 4,5$, y los resultados mayores son indicadores de hiperandrogenemia.
2. **Testosterona libre:** los resultados no son fidedignos en la actualidad, debido a las dificultades surgidas de los kits comerciales.

Dichas determinaciones son las utilizadas para el diagnóstico⁹. Su elección dependerá de la disponibilidad en cada centro.

ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA

Se establece que al menos uno de los dos ovarios debe tener un volumen ovárico mayor a 10 cm³ y/o presentar 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro^{4,6}.

Los dosajes hormonales de laboratorio y la ecografía ginecológica deberán realizarse en fase folicular temprana.

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A SOP

Un importante número de pacientes con SOP presentan frecuentemente insulinoresistencia (IR), obesidad y síndrome metabólico (SM), que son entidades asociadas a SOP. Su presencia no debe considerarse para el diagnóstico del síndrome^{5,6}.

Definiciones de las patologías asociadas:

Insulinoresistencia (IR)

Es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina. En la población general tiene una prevalencia del 10-25%¹⁰. En mujeres con SOP se presenta en más del 50% de los casos; tanto en mujeres obesas como no obesas¹¹.

No hay test clínicos validados para detectar IR en la población general. El *gold standard* para el diagnóstico es el clamp euglicémico,

no utilizado en la práctica diaria, debido a lo costoso y dificultoso de su realización.

Una determinación de fácil aplicación es el cálculo del índice HOMA, cuya fórmula es: (glucemia x insulinemia) / 405. Se usa como valor de corte un resultado ≥ 2 , y los valores superiores a éste son indicadores de insulinoresistencia.

Es de destacar que el índice Homa correlaciona bien con test dinámicos de valoración de insulina.

Obesidad

Se considera un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² como marcador de sobrepeso y un IMC ≥ 30 kg/m² como marcador de obesidad. El IMC se calcula mediante la fórmula: peso (Kg) / talla² (m²).

Síndrome Metabólico (SM)

Se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.

Existen diversas clasificaciones del síndrome metabólico, las más importantes se describen en la Tabla I.

Frecuentemente se utiliza para el diagnóstico la clasificación del ATP III. Si bien no hay mucha concordancia entre las clasificaciones de las distintas Sociedades, cualquiera de ellas sería suficiente para el diagnóstico de síndrome.

Tabla I. Clasificaciones SM			
Clasificación	NCEP ATP III (1)	OMS (2)	IDF (3)
Criterios presentes	3 o más	IR/ITOG/DBT * + 2 o más	Obesidad central* + 2 o más
Obesidad	Cintura >88 cm	IMC >30 o Índice cintura cadera >0,85	Cintura >80 cm*
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
HDL col	<50	<39	<40
TA	$\geq 130/85$	$\geq 160/90$	$\geq 130/85$
Glucemia en ayunas	≥ 100	IR/ITOG/DBT	≥ 100 o DBT previa
Otros		Microalbuminuria	

TA: tensión arterial; ITOG: índice de tolerancia oral a la glucosa; DBT: diabetes

*Siempre deben estar presentes

(1) *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*

(2) Organización Mundial de la Salud

(3) Federación Internacional de Diabetes

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico variará según la paciente tenga o no deseo de embarazo

TRATAMIENTO DEL SOP EN PACIENTES SIN DESEOS DE FERTILIDAD

Cuando la paciente no presenta deseo reproductivo a corto o mediano plazo los objetivos fundamentales del tratamiento son la restauración de los ciclos menstruales y la corrección de los efectos hiperandrogénicos sobre la piel y el folículo pilosebáceo. En este punto, los tratamientos irán dirigidos a dos niveles: general y local.

Tratamientos sistémico-farmacológicos (General)

1. Anticonceptivos

Los anticonceptivos orales (ACO) constituyen la primera opción para el tratamiento del SOP.

La combinación de estrógenos y progesterona reduce la secreción de gonadotropinas y la secreción ovárica de andrógenos, incrementa la SHBG disminuyendo la testosterona libre, inhibe la producción adrenal de andrógenos y bloquea los receptores androgénicos.

Es menester tener siempre presente que el uso de ACO no constituye una terapia curativa, por ello al suspenderlos generalmente recidivarán el hiperandrogenismo y la anovulación.

Entre sus ventajas, que los hacen la primera opción de tratamiento, se puede mencionar que asociados con algún antiandrógeno, evitan el embarazo y el déficit de virilización de fetos masculinos expuestos a dichos fármacos, o a los inhibidores de la 5- α reductasa. Además de impedir los trastornos menstruales que pueden producir, por ejemplo, la espironolactona¹³.

Mientras algunos autores consideran que es una terapia que debe mantenerse

crónicamente en pacientes sin deseo de fertilidad, minimizando las complicaciones metabólicas, otros advierten sobre el incremento de la resistencia insulínica como la complicación a largo plazo, que puede dar lugar a diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por eso debe vigilarse la aparición de disminución de la sensibilidad insulínica y alteración del perfil lipídico^{14,15}, siempre teniendo en cuenta la adecuada elección del progestágeno.

Se utilizará la combinación de estrógenos con un progestágeno antiandrogénico (acetato de ciproterona, dienogest y drospirenona) o androgénicamente y metabólicamente neutros (gestodeno, desogestrel, norgestimato).

2. Antiandrógenos

- Espironolactona: es un antagonista puro de la aldosterona, utilizado como diurético en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve; ejerce su efecto en la hipertensión arterial porque inhibe el citocromo P-450c17, necesario para la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. Además inhibe la acción de la dihidrotestosterona (DHT) al ocupar sus receptores.
- Flutamida: es un potente antiandrógeno con propiedades no esteroideas, sin acción estrogénica, progestacional, glucocorticoide o antigonaotropia. Su mecanismo de acción fundamental también es múltiple: inhibición competitiva de los andrógenos en su receptor periférico, inhibición significativa de la actividad de la 17-20 desmolasa suprarrenal e inhibición selectiva de la secreción del sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) (90-95% de origen suprarrenal). Es más eficaz que la espironolactona, aunque puede requerir tratamiento estrógeno/progesterona adicional para el mantenimiento del ciclo. Puede producir daño hepático, a veces considerable.
- Finasteride: es un inhibidor selectivo de la 5 α -reductasa (usado habitualmente en

patología prostática). Se lo utiliza asociado con ACO para el mantenimiento del ciclo. Tiene su indicación fundamental en el hirsutismo idiopático-heredoconstitucional.

- Progestágenos antiandrogénicos: se utilizan en combinación con un estrógeno. Ellos son:
 - El acetato de ciproterona (ACP) cuyo mecanismo de acción es múltiple, ya que es un inhibidor competitivo del receptor de la DHT, reduce la actividad de la 5 α -reductasa en piel y al mismo tiempo reduce la secreción ovárica de andrógenos por inhibición de la secreción de gonadotrofinas, fundamentalmente de hormona luteínica (LH).
 - Dienogest: tiene actividad antiandrogénica menor en comparación con el ACP, pero mayor que la drospirenona (10%). Se utiliza siempre combinado con estrógeno⁵.
 - Drospirenona: es un derivado de la 17 α -espirolactona. Además de su acción antiandrogénica, tiene actividad antimineralocorticoide a las dosis utilizadas habitualmente¹⁶.

En todos los casos, no deben esperarse respuestas clínicas en períodos inferiores a 6-9 meses¹⁷, en los casos de hirsutismo; en los casos de acné y seborrea, se obtiene una respuesta más rápida. Hay que tener en cuenta que estos fármacos antiandrogénicos deben utilizarse con ACO por el potencial efecto teratogénico.

TRATAMIENTO LOCAL DERMATO-COSMÉTICO

Puede utilizarse en forma aislada o en combinación con los tratamientos sistémico-farmacológicos.

Los métodos de remoción directa del pelo pueden ser temporales o permanentes. Los métodos permanentes incluyen fotodepilación y electrólisis. Los temporales son cera, aclarado del pelo, afeitado y agentes depiladores químicos.

Eflornitina: es un nuevo agente para reducir el vello facial. Se aprobó en los Estados Unidos en forma de crema 13,9%.

Estudios preliminares indican que la utilización de productos tópicos como la eflornitina puede prolongar los períodos de remisión y reducir las necesidades de reiniciar la terapéutica con antiandrógenos¹⁸.

Así, es indicado principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos de otros tratamientos sistémicos¹⁷.

Se utilizarán agentes antimicrobianos en casos de comedones infectados.

TRATAMIENTO DEL SOP EN PACIENTES CON DESEOS DE FERTILIDAD^{19,20}

Tratamiento de Primera Línea

El tratamiento de primera línea recomendable es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, de bajo costo y escasos efectos adversos. Se lo administra en mujeres anovulatorias con SOP, con niveles basales normales de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol, a dosis de 50-150 mg/día, por cinco días, empezando el día 2 hasta el día 6, luego de que se inicie una menstruación espontánea o inducida por progesterona. Se recomienda utilizar dosis crecientes a fin de evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica, poco frecuente con este método. Se monitorea con ecografía ovárica y no se recomienda usar el clomifeno por más de seis ciclos; el 75% de las pacientes con SOP logrará la ovulación^{21,22}. La tasa de embarazo alcanza el 22% en ciclos ovulatorios²³.

El añadir metformina^{24,25} o dexametasona²⁶ al clomifeno no ofrece beneficios en la inducción de la ovulación. Teniendo como base la información reciente disponible en la literatura, no se recomienda el empleo de rutina de la metformina en la inducción de la ovulación^{27,28}. Está indicado el uso de metformina en pacientes resistentes al clomifeno, pacientes insulinoresistentes, pacientes añosas y en pacientes IMC > 35.

Los estudios iniciales con los inhibidores de la aromatasas (letrozole) sugieren que podrían ser tan efectivos como el clomifeno en la inducción de la ovulación²⁹, con un éxito del 12 al 15%; pero, la evidencia es aún insuficiente y el letrozole no está aprobado aún para el tratamiento de la infertilidad³⁰.

Tratamiento de segunda línea

La intervención de segunda línea es la administración de gonadotrofinas exógenas. La indicación de gonadotrofinas como inductoras de la ovulación se basa en el concepto fisiológico de que el inicio y el mantenimiento del crecimiento folicular se obtienen, con un incremento transitorio de la FSH, durante un período suficiente como para generar un número limitado de folículos en desarrollo. Sin embargo, la administración de gonadotrofinas se asocia con desarrollo folicular excesivo, aumento de la tasa de embarazos múltiples y riesgo del síndrome de estimulación ovárica, por lo que requiere un exhaustivo monitoreo de la ovulación. Los protocolos de dosis bajas emplean 37,5 a 75 UI/día, en lugar de 150 UI/día, con regímenes *in crescendo* o *decrescendo*, o combinados.

Las inducciones de la ovulación con dosis bajas de FSH producen tasas de ovulación monofolicular de alrededor del 70%, tasas de embarazo del 20% y embarazos múltiples del 5,7%; el síndrome de hiperestimulación ovárica es menor al 1%.

Otra alternativa de segunda línea de tratamiento es el *drilling* ovárico en pacientes con indicación de laparoscopia. Es una variante de la resección en cuña tradicional, pero que consiste en realizar múltiples punturas con diatermia o láser, en casos de resistencia al clomifeno o con LH elevada. Los autores recomiendan realizar no más de 4 a 10 punturas, pues un mayor número de ellas puede asociarse a falla ovárica prematura. Este tratamiento parece efectivo en alrededor del 50% de los casos, por lo que se requiere añadir la inducción de la ovulación, con citrato de clomifeno, unas seis semanas después de la intervención. No se recomienda usar gonadotrofinas, salvo hasta seis meses después. No se ha encontrado diferencia en la tasa de embarazo entre la utilización de inducción de la ovulación con gonadotrofinas y la utilización del *drilling* ovárico en mujeres con SOP resistentes al clomifeno.

Se observa incremento de embarazos múltiples con la utilización de gonadotrofinas.

Tratamiento de tercera línea

La tercera línea de tratamiento es la fertilización *in vitro* (FIV). La indicación es más razonable cuando hay además daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino y la necesidad de diagnóstico genético preimplantatorio.

TRATAMIENTO DE LAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL SOP

El inicio del tratamiento debe comenzar siempre e indefectiblemente con medidas higiénico-dietéticas, independientemente del estado de hiperandrogenismo en cuestión; estas comprenden:

- Normalización del IMC en pacientes obesas.
- Indicar actividad física en todos los casos.

Ambas medidas, conjuntamente, pueden restaurar la ovulación hasta en el 40% de los casos¹². La pérdida de peso, de forma significativa en la paciente hirsuta y obesa, reduce significativamente la insulina y la testosterona libre, al tiempo que incrementa los niveles de SHBG; ello conlleva un significativo cambio en la secreción de gonadotrofinas que puede ayudar incluso a lograr ovulaciones espontáneas¹².

- Abandono del hábito tabáquico.
- Utilización de metformina en caso de no obtener los resultados esperados o no lograr el cumplimiento terapéutico por parte de la paciente.

INDICACIÓN DE METFORMINA

El 50-70% de las pacientes con SOP tienen IR. Se ha encontrado una correlación positiva entre el grado de insulinemia y el hiperandrogenismo. La disminución de la insulina se asocia con una significativa reducción del nivel sérico de testosterona.

A su vez, la obesidad presente en alrededor del 50% de las mujeres con SOP ejerce un efecto negativo adicional sobre la IR.

La IR precede a los hallazgos clínicos de DBT en 5-6 años, por lo que resulta de gran utilidad

la identificación temprana de las pacientes en riesgo en sus etapas iniciales. La IR condiciona el desarrollo de dislipidemia, HTA y alteraciones en el metabolismo de la glucosa que pueden presentarse a edades más tempranas que en la población general (3ª o 4ª década de la vida) e inciden en la aparición precoz de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad coronaria es más prevalente, y el riesgo de sufrir IAM está incrementado sustancialmente en pacientes con SOP, aunque éstas son evidencias sugestivas pues aún no hay confirmación directa de tales riesgos.

Por lo expuesto, en pacientes con SOP e IR es absolutamente necesario su tratamiento, ya sea con medidas higiénico-dietéticas o bien con la utilización de metformina³¹.

Beneficios de la metformina

- Mejora la sensibilidad periférica a la insulina.
- Disminuye la producción hepática de glucosa.
- Inhibe la absorción gastrointestinal de glucosa.

El uso de metformina en pacientes con SOP insulinoresistentes

- Mejora la tolerancia a la glucosa.
- Aumenta la sensibilidad insulínica.
- Normaliza la relación LH/FSH.
- Disminuye el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).
- Restaura los ciclos menstruales.
- Mejora la tasa de embarazo.

REFERENCIAS

1. Stein I, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-91.
2. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun; 20(2):193-205.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1992:377-384.

Los efectos adversos más comunes relacionados con la metformina son los gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Estos efectos ocurren en el 10 al 50% de las pacientes pero se resuelven espontáneamente en días o semanas. Por este motivo, la administración debe realizarse de manera gradual, iniciando con dosis de 500 mg para llegar a dosis de 2500 mg/día³². En general, menos del 5% de las pacientes presentan intolerancia a la droga³³.

Existe mucha controversia en la literatura acerca de la continuidad o del momento de la suspensión de la metformina durante el embarazo.

CONSIDERACIONES FINALES

El SOP es un trastorno hiperandrogénico, tanto en su manifestación clínica (hirsutismo) como bioquímica (hiperandrogenemia).

Debe considerarse la morfología de los ovarios al establecer el diagnóstico de SOP, pero requiere el uso de criterios claros y estrictos.

Hay muchas discrepancias acerca del papel de las patologías asociadas al SOP. Sin embargo, ninguna de las definiciones existentes de SOP incluye la presencia de obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinismo como criterios diagnósticos del síndrome.

La detección y la prevención de obesidad e insulinoresistencia son aspectos fundamentales como determinantes de patologías a mediano y largo plazo.

4. ESHRE/ASRM Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D y cols. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endoc Metab* 2006; 91:4237-4245.

7. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1345-1350.
8. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
9. Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased hair. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:405-408.
10. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo Perin P, Lalic N and Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 30:1166-1173.
11. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.
12. Guzik DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61:598-604.
13. Gregoriou O, Bakas P, Konidaris S, Papadias K, Mathiopoulos D, Creatsas G. The effect of combined oral contraception with or without spironolactone on bone mineral density of hyperandrogenaemic women. *Human Reproduction* 1993; 8:1807-12.
14. Adams Hillard PJ. Oral contraceptives and the management of hyperandrogenism - polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:677-705.
15. Culberg G, Hamberger L, Mattson L, Mobacken H, Samsioe G. Effects of a low dose desogestrel-ethinylestradiol combination on hirsutism, androgen and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:195-202.
16. García-Velasco JA, Yalil S, Remohi J, Simón C, Pellicer A. Tratamiento del hiperandrogenismo sin deseo reproductivo. *Cuad Med Reprod* 1996; 2(2):183-210.
17. Bajares de Lilue M, Pizzi R, Velázquez Maldonado E. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *Manejo dermatológico*. Caracas: Editorial Ateproca. 2007: 67-71; 80-84.
18. Ibáñez Toda L, Rodríguez Hierro F. Tratamiento del hirsutismo. *Anales españoles de pediatría* 2002; 56(Supl. 4):34-37.
19. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3):462-77.
20. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3):505-22.
21. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003; 18(11):2357-62.
22. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20(8):2043-51.
23. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20(10):2688-97.
24. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332(7556):1485. Comentario en: *BMJ* 2006; 332(7556):1461-2.
25. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI, Dodson WC. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4):402.e1-10; discusión 402.e10-1.
26. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 41(6):844-8.
27. Moll E, van der Veen F, van Welly M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13(6):527-37.
28. Palomba E, Orio F Jr, Nardo LG, Di Biase S y cols. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4801-9.
29. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome--a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 May; 4(5):272-83.
30. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75(2):305-9.
31. Cheang KI, Huszar JM, Best AM, Sharma S, Essah PA, Nestler JE. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2009 Apr; 6(2):110-9.
32. Bruno RV, de Avila MA, Neves FB, Nardi AE, Crespo CM, Sobrinho AT. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil Steril* 2007; 88:510-512.
33. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:47-54.



Asociación entre endometriosis y cáncer de ovario

JORGE GORI
ROBERTO CASTAÑO
DIEGO HÄBICH
ALFREDO CAMARGO
FACUNDO FIAMENI
FEDERICO BIANCHI
MARIELA BARRETO

RESUMEN

Introducción: el propósito de este trabajo es analizar de manera retrospectiva la incidencia de carcinoma de ovario y endometriosis en el Hospital Alemán de Buenos Aires entre 2005 y 2010, y realizar una revisión bibliográfica respecto a la evidencia epidemiológica y a las diversas hipótesis que sugieren una fisiopatología compartida entre la endometriosis y ciertos cánceres ginecológicos, principalmente el ovárico.

Métodos: se evaluaron 138 pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario, tratadas en el Hospital Alemán, desde enero de 2005 hasta diciembre de 2010. Se registraron las historias clínicas y los resultados de las anatomías patológicas. Histológicamente, el 13% (n=18) de las patologías correspondía a carcinomas de células claras; el 12% (n=16) a carcinomas endometrioides; el 10% (n=14) a carcinomas mucinosos; y el 65% (n=90) a carcinomas serosos.

Consideramos asociación con endometriosis cuando constaba dicho antecedente en la historia clínica o cuando había evidencia histológica de ésta en la pieza de la cirugía.

Adicionalmente se realizó una revisión de la literatura médica indexada.

Resultados: encontramos asociación con endometriosis en el 11% de las pacientes. En el análisis por subtipo no hubo asociación con endometriosis en ningún caso de carcinoma seroso ni mucinoso; todos los casos que presentaban asociación con endometriosis correspondieron a carcinoma de células claras o endometroide. En el caso de los carcinomas de células claras, encontramos asociación con endometriosis en el 33% de las pacientes (6 de 18), de las cuales 5 presentaban evidencia histológica en la misma pieza operatoria y la restante, el antecedente previo en la historia clínica. En cuanto a los carcinomas endometrioides, el 56% de las pacientes presentaba asociación con endometriosis (9 de 16), de las cuales 6 presentaban evidencia histológica



en la misma pieza operatoria y las 3 restantes, el antecedente previo en la historia clínica.

Conclusiones: este trabajo constituye el primer reporte de habla hispana que evalúa la asociación entre endometriosis y carcinoma de ovario. De acuerdo con la evidencia epidemiológica que surge de estudios de cohortes y en concordancia con nuestra casuística, consideramos que la endometriosis es un factor de riesgo independiente en la patogénesis del cáncer de ovario epitelial, aunque la magnitud de esta asociación es baja. No hay evidencia suficiente para determinar si el carcinoma del ovario asociado a endometriosis puede ser considerado una entidad clínica particular.

El riesgo de las pacientes con antecedentes de endometriosis de padecer otros cánceres es incierto.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es la presencia de glándulas y estroma endometrial por fuera de dicha cavidad y la musculatura uterina. Estos implantes ectópicos se localizan frecuentemente a nivel de la pelvis, pero pueden estar presentes en cualquier parte del organismo¹. Ocurre predominantemente en mujeres premenopáusicas². Puede estar asociada a dolor pelviano, dismenorrea e infertilidad, o ser asintomática y descubrirse incidentalmente a propósito de alguna cirugía. A pesar de la gran cantidad de estudios existentes, aún hay controversia con respecto a su incidencia, patogénesis, historia natural y tratamiento óptimo. Se la ha relacionado con un riesgo aumentado de tumores ginecológicos malignos, especialmente con el cáncer de ovario epitelial (COE).

La fisiopatología de esta asociación no es bien conocida. Una de las hipótesis causales que se postulan explica el desarrollo de la endometriosis ovárica como consecuencia de sucesivas menstruaciones retrógradas; y la ulterior transformación maligna del endometrio ectópico.

Si bien la endometriosis no es considerada una enfermedad maligna como tal, comparte con ellas algunas características, como son: el

crecimiento y la invasión progresiva, el crecimiento hormono-dependiente, la capacidad de recurrencia y la tendencia a diseminarse.

Determinar el potencial de degeneración maligna de la endometriosis es crucial dada la alta incidencia de mujeres que la padecen, estimada en 14.000.000 de mujeres en edad reproductiva en la Unión Europea, y el mal pronóstico del cáncer de ovario, con una supervivencia a 5 años de aproximadamente el 40%.

El propósito de este trabajo es analizar de manera retrospectiva la incidencia de carcinoma de ovario y endometriosis en el Hospital Alemán de Buenos Aires entre enero de 2005 y diciembre de 2010, y realizar una revisión bibliográfica respecto a la evidencia epidemiológica y a las diversas hipótesis que sugieren una fisiopatología compartida entre la endometriosis y ciertos cánceres ginecológicos, principalmente el ovárico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia exacta de endometriosis es desconocida debido a la necesidad de una intervención quirúrgica para lograr un diagnóstico definitivo, pero entre el 3%-10% de las mujeres en edad reproductiva, el 25%-80% de las pacientes infértiles, el 2%-5% de las pacientes posmenopáusicas y el 40%-80% de las pacientes con algias pelvianas estarían afectadas por esta enfermedad³.

Los estudios epidemiológicos metodológicamente rigurosos sobre la aparición de COE en pacientes con historia de endometriosis no abundan. Sin embargo, aquellos publicados en la bibliografía indexada coinciden, en general, en mostrar una asociación entre ambas patologías.

En 1997, Brinton y cols.⁴ informaron sobre el seguimiento, en Suecia, de 20.686 mujeres que habían sido internadas, por lo menos una vez, con diagnóstico de endometriosis. Con un seguimiento promedio de 11,4 años, encontraron un aumento significativo del riesgo general de cáncer (Riesgo Relativo (RR): 1,18; IC 95% 1,1-1,3) atribuible principalmente a un mayor riesgo de COE (RR: 1,92; IC 95%

1,3-2,8), pero también al riesgo aumentado de cáncer de mama (RR: 1,27; IC 95% 1,1-1,4) y de neoplasias hematopoyéticas (RR: 1,35; IC 95% 1,0-1,8). En el subconjunto de pacientes con seguimiento mayor a 10 años, el incremento del riesgo de cáncer de ovario fue aún mayor (RR: 2,51; IC 95% 1,4-4,1); y fue máximo (RR: 4,2; IC 95% 2,0-7,7) en las pacientes cuyo antecedente de endometriosis había sido específicamente ovárico.

En 1999, Duczman y Ballweg⁵ publicaron los resultados de una encuesta realizada a 4.000 mujeres pertenecientes a la *Endometriosis Association* (una asociación de pacientes con endometriosis). En ella se evidenció que las pacientes con endometriosis en comparación con la población general tuvieron una incidencia 5 veces mayor de COE, 6 veces mayor de cáncer de mama y 2,5 veces mayor de linfoma no Hodgkin. Aun reconociendo que el tipo de población de este estudio puede no haber permitido una alta precisión de las estimaciones, es interesante la coincidencia con el hallazgo de Brinton y cols.⁴ en cuanto a la asociación de la endometriosis con un riesgo aumentado de COE, mama y otros de origen hematopoyético.

En 2002, Ness y cols.⁶ analizaron la relación entre infertilidad y cáncer de ovario en los datos de 5.207 casos y 7.705 controles acumulados en ocho estudios de Estados Unidos, Dinamarca, Canadá y Australia. Encontraron que el riesgo de cáncer de ovario fue mayor en las pacientes con fertilidad disminuida, especialmente cuando había una historia de endometriosis (RR: 1,9; IC 95% 1,2-2,9). El hecho de que el diagnóstico de endometriosis no hubiera provenido de registros médicos, sino que había sido referido por las pacientes puede haber reducido la precisión de las estimaciones de manera análoga a lo que señalamos para la encuesta de Duczman y Ballweg⁵. Pero la asociación entre endometriosis y COE coincide con las dos publicaciones anteriores.

Esta asociación fue confirmada en 2004 nuevamente por Brinton y cols.⁷, quienes en un estudio retrospectivo de cohortes sobre

la población estadounidense, analizaron la incidencia de COE en pacientes con endometriosis como causa de infertilidad primaria comparándola con pacientes con infertilidad secundaria sin endometriosis. Este estudio arrojó un RR para las pacientes con endometriosis como causa de infertilidad primaria de 2,72 (IC 95% 1,1-6,7).

Resultados discordantes con los anteriores fueron publicados por Olson y cols.⁸ en 2002. Estos autores estudiaron una cohorte de 37.434 mujeres posmenopáusicas (55-69 años), de las cuales 1.392 (3,8%) informaron, por cuestionario, haber tenido diagnóstico de endometriosis. Tan solo 3 de ellas padecieron COE. En esta muestra, luego de 13 años de seguimiento, no hubo una asociación significativa de endometriosis con COE (RR: 0,78; IC 95% 0,25-2,44) ni con cáncer de mama (RR: 1,01; IC 95% 0,79-1,29).

La discrepancia entre los resultados de Olson y cols. y el resto de bibliografía expuesta es llamativa, aunque debemos tener en cuenta varios aspectos. En primera instancia, el número de casos de endometriosis y especialmente el de cánceres de ovario es bajo en comparación con los otros trabajos. Además, los casos de endometriosis fueron referidos por las mismas pacientes y no por revisión de registros médicos. Esto, como ya lo señalamos, reduce la precisión de las estimaciones, y salvo que se recurra a otro diseño experimental, solo se compensa con muestras más numerosas. Finalmente, el estudio solo incluyó pacientes posmenopáusicas, cuando es probable que algunas pacientes con endometriosis y cáncer asociado hubieran fallecido antes de la menopausia. Esto habría introducido ya no imprecisión, sino un sesgo en contra de la posible asociación entre endometriosis y cáncer.

En 2008, Nezhat y cols.³ publicaron una nueva revisión bibliográfica (Tabla I) que confirma la asociación entre endometriosis y COE.

Pensamos que el peso de la evidencia epidemiológica obtenida de largos estudios de cohorte, se inclina a favor de la existencia de un mayor riesgo de COE en mujeres con endometriosis.

Tabla I. Estudios que analizan la relación entre endometriosis y cáncer de ovario						
Autores	Tipo de estudio	Tamaño de la cohorte	Tiempo de seguimiento (años)	Cánceres de ovario entificados	Cánceres de ovario en pacientes con endometriosis SIR/OR	
Brinton y cols., 1997 ⁴	Cohorte	20.686 pacientes con endometriosis	11,4	29	Riesgo total de cáncer	1,2
					Riesgo de COE	1,9
					Riesgo de COE en pacientes con más de 10 años de seguimiento	2,5
					Riesgo de COE en pacientes con endometriosis severa	4,2
Brinton y cols., 2004 ⁷	Cohorte	12.193 pacientes infértiles		45	Riesgo de COE	2,5
Brinton y cols., 2005 ³³	Cohorte			2.491	2,53 (1,19-5,38)	
Ness y cols., 2000 ⁶	Caso control			66	Riesgo de COE	1,7
Borgfeldt, Andolf, 2004 ³⁵	Caso control	28.163		81	Riesgo de COE	1,3
Modugano y cols., 2004 ¹⁸	Caso control			177	1,3 (1,1-1,6)	
Melin y cols., 2006 ³²	Cohorte	64.492	12,7	122	Riesgo total de cáncer	1
					Riesgo de COE	1,4
					Riesgo de COE en pacientes con diagnóstico temprano de endometriosis	2
					Riesgo de COE en pacientes con diagnóstico de endometriosis de larga data	2,2
Olson y cols., 2002 ⁸	Cohorte	1.392	13	3	No se evidencia riesgo aumentado de cáncer ni COE	
Kobayashi y cols., 2007 ³⁴	Cohorte	6.398	12,8	46	Riesgo de COE	9
					Riesgo de COE en pacientes de más de 50 años	13

COE: carcinoma epitelial del ovario; OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratios. (Nezhat F, Datta MS, Hanson V y cols. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. Fertil Steril 2008 Nov; 90(5):1559-70)

ENDOMETRIOSIS EN CÁNCER DE OVARIO

A principios del siglo XX, Sampson reconoce la coexistencia de cáncer ginecológico y endometriosis³⁶. Este propuso tres criterios para afirmar que un tumor se había originado en tejido endometriósico: 1) el tumor y la endometriosis debían encontrarse en el ovario homolateral; 2) el cáncer debía haberse originado en el foco

endometriósico, es decir, no debía haberlo invadido desde las adyacencias; y 3) debía ser posible reconocer estructuras glandulares y estromales en el tejido endometriósico. Scott, en 1953, propone un criterio adicional: debía haber continuidad del tejido benigno y del maligno dentro del foco endometriósico³⁷.

Al revisar la prevalencia de endometriosis en pacientes con cáncer de ovario presentada en la bibliografía indexada, deben considerarse las variedades histológicas del cáncer (seroso, mucinoso, de células claras y endometroide) y el cumplimiento de los criterios de Sampson-Scott. El cumplimiento de todos ellos en algunos casos es difícil por la indiferenciación del tumor o por su agresividad, que hace que se destruya el tejido de origen.

En 2004 Van Gorp y cols.⁹ publicaron una revisión clasificando los cánceres de ovario en 3 categorías. Categoría A: Cánceres de ovario con continuidad histológica con endometriosis ovárica homolateral acorde con los criterios de Sampson-Scott. Categoría B: Cánceres de ovario con endometriosis ovárica homolateral, pero sin certeza histológica de continuidad entre ambas lesiones, ya sea porque no la hay o porque no fue especificada. Categoría C: Cánceres de ovario con endometriosis concomitante en algún lugar de la pelvis.

En los COE de categoría A, no encontraron asociación entre endometriosis y los subtipos seroso y mucinoso, pero si hubo casos que asociaron endometriosis con los tumores de células claras (9,1%) o endometroides (8,5%) (Tabla II).

En los COE de categoría B, hallaron una prevalencia de endometriosis en el 4,5%; 1,4%; 5,9% y 19% de los tumores serosos, mucinosos, de células claras y endometroides respectivamente (Tabla II).

En cuanto a los COE de categoría C, hallaron numerosos estudios que se presenta en la Tabla II.

En el Hospital Alemán de Buenos Aires fueron tratadas, desde enero de 2005 hasta diciembre de 2010, 138 pacientes con diagnóstico de CEO. Se investigaron las historias clínicas y los resultados de las anatomías patológicas. El 13% (n=18) de las patologías correspondían con carcinomas de células claras (CCC), 12% (n=16) a carcinomas endometroides (CE), 10% (n=14) a carcinomas mucinosos (CM) y 65% (n=90) a carcinomas serosos (CS) (Gráfico 1).

Consideramos asociación con endometriosis cuando constaba dicho antecedente en la historia clínica o cuando había evidencia histológica de

ésta en la pieza de la cirugía. Encontramos asociación con endometriosis en el 11% de las pacientes (15 de 138). En el análisis por subtipo no hubo asociación con endometriosis en ningún caso de CS ni CM, correspondiendo todos los casos que presentaban asociación con endometriosis a CCC o CE. En el caso de los CCC encontramos asociación con endometriosis en el 33% de las pacientes (6 de 18), de las cuales 5 presentaban evidencia histológica en la misma pieza operatoria y la restante el antecedente previo en la historia clínica. En cuanto a los CE, el 56% de las pacientes presentaban asociación con endometriosis (9 de 16), de las cuales 6 presentaban evidencia histológica en la misma pieza operatoria y las 3 restantes el antecedente previo en la historia clínica (Gráfico 2).

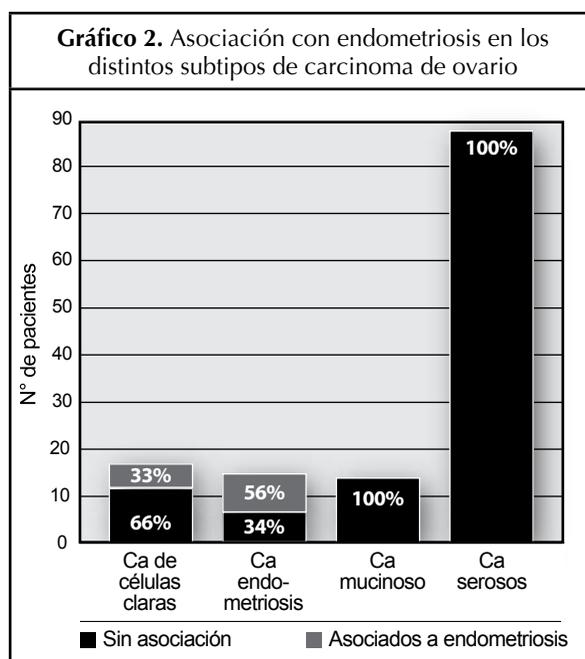
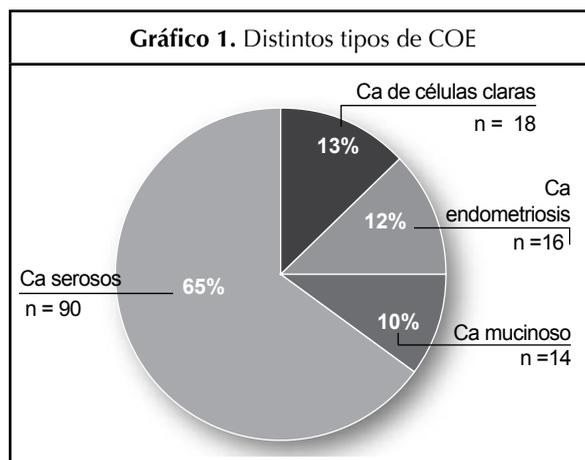


Tabla II. Prevalencia de endometriosis en los distintos subtipos de COE								
Tipo histológico								
Autores	Seroso				Mucinoso			
	COE (n)	A (%)	B (n (%))	C (n (%))	COE (n)	A (%)	B n(%)	C (n(%))
Fine y cols. (1973)	-	-	-	-	-	-	-	-
Curlig y cols. (1975)	-	-	-	-	-	-	-	-
Doshi y cols. (1977)	-	-	-	-	-	-	-	-
Eastwood (1978)	-	-	-	-	-	-	-	-
Russel (1979)	233	-	-	8 (3,4)	69	-	-	3 (4,4)
Klemi y cols. (1979)	-	-	-	-	-	-	-	-
Klemi y cols. (1979)	-	-	-	-	-	-	-	-
Shevchuk y cols. (1981)	-	-	-	-	-	-	-	-
Yoonessi y cols. (1984)	-	-	-	-	-	-	-	-
Snyder y cols. (1988)	-	-	-	-	-	-	-	-
Tidy y cols. (1988)	-	-	-	-	-	-	-	-
Brecia y cols. (1989)	-	-	-	-	-	-	-	-
Crozier y cols. (1989)	-	-	-	-	-	-	-	-
Jenison y cols. (1989)	55	-	-	7 (12,8)	-	-	-	-
Kline y cols. (1990)	-	-	-	-	-	-	-	-
DePriest y cols. (1982)	-	-	-	-	-	-	-	-
Vercellini y cols. (1993)	220	-	-	8 (3,6)	94	-	-	6 (6,4)
Garzetti y cols. (1993)	-	-	-	-	-	-	-	-
Jimenez y cols. (1994)	-	-	-	-	-	-	-	-
McMeekin y cols. (1995)	-	-	-	-	-	-	-	-
Toki y cols. (1996)	88	-	-	9 (10,2)	33	-	-	3 (9,1)
Jimbo y cols. (1997)	92	-	4 (4,3)	8 (8,7)	35	-	1 (2,9)	1 (2,9)
Chew y cols. (1997)	-	-	-	-	-	-	-	-
Fukuraga y cols. (1997)	63	-	-	6 (9,5)	35	-	-	2 (5,7)
Erzen y cols. (1998)	31	-	0 (0)	-	7	-	0 (0)	-
Komiyama y cols. (1999)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ogawa y cols. (2000)	60	-	4 (6,7)	-	17	-	0 (0)	-
Takahashi y cols. (2001)	15	-	1 (6,7)	-	13	-	0 (0)	-
Oral y cols. (2002)(c)	-(d)	-	-	-	-(d)	-	-	-
TOTAL	857	-	9/198 (4,5)	46/751 (6,1)	303	-	1/72 (1,4)	15/266 (5,6)

(Van Gorp T, Amant F, Neven P y cols. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004 Apr; 18(2):349-71)

A: endometriosis y COE en el mismo ovario con evidencia histológica de transición; B: endometriosis y COE en el mismo ovario pero sin evidencia de transición o no especificado; C: endometriosis pelviana; COE: carcinoma de ovario epitelial (no se incluyen tumores de bajo potencial maligno ni borderline)

Células claras				Endometroide			
COE (n)	A (n(%))	B (n(%))	C (n(%))	COE (n)	A (n(%))	B (n(%))	C (n(%))
32	-	14 (43,7)	-	-	-	-	-
-	-	-	-	44	1 (2,3)	6 (13,6)	11 (25,0)
15	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-	-
17	0 (0)	2 (11,8)	5 (29,4)	-	-	-	-
33	-	-	16 (48,5)	72	-	-	20 (27,8)
-	-	-	-	23	-	2 (8,7)	-
18	-	8 (44,4)	-	-	-	-	-
21	3 (14,3)	4 (19,0)	6 (28,6)	-	-	-	-
22	3 (13,6)	7 (31,8)	10 (45,5)	-	-	-	-
-	-	-	-	10 (a)	-	4 (40,0)	4 (40,0)
-	-	-	-	39	-	2 (5,1)	7 (17,9)
24	3 (12,5)	9 (37,3)	16 (66,7)	61	4 (6,6)	7 (11,5)	11 (18,0)
59	-	-	13 (22,0)	-	-	-	-
44	-	-	26 (59,1)	-	-	-	-
-	-	-	-	145	-	-	11 (7,6)
-	-	-	-	42	4 (9,5)	11 (26,2)	-
38	-	-	8 (21,1)	114	-	-	30 (26,3)
-	-	-	-	9	-	-	3 (33,3)
-	-	-	-	17	-	-	2 (11,8)
-	-	-	-	87 (b)	11 (12,7)	24 (27,6)	32 (36,8)
44	-	-	22 (50,0)	54	-	-	16 (29,6)
32	-	10 (31,2)	13 (40,6)	13	-	2 (15,4)	3 (23,1)
11	-	2 (18,2)	5 (45,5)	20	-	3 (15,0)	4 (20,0)
50	-	-	27 (54,0)	31	-	-	13 (41,9)
2	-	1 (50,0)	-	13	-	2 (15,4)	-
53	-	-	20 (37,7)	-	-	-	-
43	-	30 (69,7)	-	7	-	3 (42,9)	-
11	-	2 (18,2)	-	10	-	4 (40)	-
11	-	-	1 (9,1)	18	-	-	4 (22,2)
580	9/99 (9,1)	89/248 (35,9)	188/474 (39,7)	829	20/234 (8,5)	70/369 (19,0)	171/734 (23,3)

a: incluye tumores endometrioides invasores y microinvasores.

b: excluye carcinomas endometrioides extraováricos.

c: los tumores mixtos de ovario fueron excluidos por información insuficiente acerca del componente predominante.

d: las series de tumores serosos y mucinosos incluyen un número no especificado de tumores borderline por lo que fueron excluidas.

PATOGENIA

La patogenia del COE no hereditario no está dilucidada, pero se han propuesto varias hipótesis al respecto, incluyendo entre ellas la menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio. Por este mecanismo, la cavidad pelviana se contamina con el producto menstrual y con sustancias potencialmente cancerígenas¹⁰.

En cuanto a la endometriosis, se acepta que también se relaciona con la menstruación retrógrada que, en este caso, serviría de vehículo a componentes tisulares endometriales potencialmente invasores².

En pacientes con menstruación retrógrada eliminada quirúrgicamente, ya sea por histerectomía o por esterilización tubaria, se observó una reducción duradera del riesgo de COE¹¹⁻¹⁴. Se describe además en estas pacientes una disminución en el riesgo de desarrollar endometriosis^{11, 13}.

La ausencia fisiológica de menstruaciones actuaría en el mismo sentido que la menstruación retrógrada eliminada quirúrgicamente. No hay endometriosis antes de la menarca y los tumores epiteliales del ovario son rarísimos en esa etapa de la vida. Asimismo, la endometriosis es sumamente infrecuente en la posmenopausia. Además la menarca tardía y la menopausia precoz se asociarían con una menor probabilidad de menstruaciones retrógradas y, por lo tanto, de endometriosis. Sin embargo, los tumores epiteliales del ovario ocurren con mayor frecuencia en la posmenopausia. Ello podría deberse al tiempo requerido para la transformación maligna de la endometriosis en un carcinoma ovárico¹⁵.

Se ha descrito una asociación inversamente proporcional al número de embarazos, partos y lactancias con el riesgo de COE. Ella fue atribuida a que la ausencia de menstruación en los períodos embarazo-lactancia y la disminución de la resistencia al flujo de salida del canal cervical en las multíparas reducirían la probabilidad de menstruación retrógrada^{11, 14, 16}. Asimismo el riesgo de cáncer de ovario estaría aumentado en pacientes con endometriosis e infertilidad primaria⁷.

La disminución del volumen del sangrado menstrual también podría reducir el flujo retrógrado por las trompas. Este mecanismo podría estar vinculado con la disminución del riesgo de COE en las usuarias de anticonceptivos orales (ACO)^{11, 14, 16-18}.

Dos mecanismos han sido propuestos para explicar la asociación entre endometriosis y COE: 1) las células endometriósicas sufren directamente una transformación maligna; o 2) la coexistencia de COE y endometriosis se debe a que comparten factores de riesgo como predisposición genética, disregulación inmunológica y/o factores ambientales¹⁹. La observación de que los riesgos de transformación maligna de las células endometriósicas y del endometrio eutópico son similares consolidan la hipótesis de que existe una predisposición celular o genética.

Muchas publicaciones han descrito alteraciones genéticas que apoyan el potencial preneoplásico de la endometriosis²⁰⁻²⁵, como un mayor índice de proliferación celular en el componente epitelial independientemente de la fase del ciclo del endometrio normal²⁶, monoclonalidad en quistes endometriósicos solitarios, el contenido de ADN aneuploide de las células epiteliales atípicas y la pérdida de heterocigocidad de uno o más *loci* en los cromosomas 9p, 11q y 22q. Debido a que estos eventos se han observado en focos de endometriosis adyacente a COE de tipo endometroide o de células claras, se considera a la endometriosis una lesión precursora de cáncer ovárico de tipo endometroide y de células claras.

PRONÓSTICO

Muchos trabajos postulan al carcinoma de ovario asociado a endometriosis (COAE) como una entidad clínica particular. En 1995, McMeekin y cols.²⁷ fueron los primeros en evaluar esta hipótesis. Hicieron un estudio de cohorte en el que compararon 28 mujeres que tenían COAE con 63 mujeres que tenían carcinoma endometroide no asociado a endometriosis. Encontraron que el COAE se asoció significativamente con multiparidad, enfermedad en estadio I y II, y con mayor sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, no hallaron diferencias en la sobrevida global.

En 1996, Toki y cols.²⁸ sobre la base de 235 casos de COAE, encontraron en ellos una presentación a edades más tempranas y con estadios menores. Inicialmente interpretaron que la sobrevida global era mayor, pero esta diferencia desapareció cuando hicieron la discriminación por estadios.

En 1999, Komiyama y cols.²⁹ publicaron un estudio de cohortes con 53 pacientes que tenían carcinoma de células claras de ovario y en 20 de ellos estaban asociados con endometriosis. No encontraron diferencias significativas en la sobrevida global a 5 años, pero sí la hubo para aquellas pacientes con estadio I.

En 2001, Erzen y cols.³⁰ presentaron un estudio de casos-control con 58 casos de COAE y 232 de CONAE. El COAE se diagnóstico en estadios mas tempranos (p=0,0001) y con menor grado histológico (p=0,029). La sobrevida global en el grupo COAE fue mejor (OR 2,89; IC 95% 1,56-5,34), pero la diferencia disminuyó cuando se hizo el análisis por estadio, tal cual ocurrió con el trabajo de Toki y cols.²⁸.

Van Gorp y cols.⁹ hicieron una revisión bibliográfica al respecto que incluyó estos trabajos y sus conclusiones se resumen en la Tabla V.

Los carcinomas de ovario asociados a endometriosis (COAE) tienden a diagnosticarse en estadios más tempranos y son de menor grado histológico con respecto a los carcinomas de ovario no asociados a endometriosis (CONAE).

Además, las pacientes con COAE quedan en general con menor enfermedad residual luego del tratamiento quirúrgico que las pacientes con CONAE. Erzen y cols.³⁰ y Steed y cols.³¹ informaron una sobrevida total mayor en pacientes con COAE respecto a pacientes con CONAE (81% vs. 54%).

Con respecto a nuestra casuística, la edad al momento del diagnóstico fue 46 años para aquellas pacientes con COAE y 59 años para las pacientes con CONAE; eran menopáusicas al momento del diagnóstico el 33,3% de las pacientes con COAE *versus* el 77% de las pacientes con CONAE. El 73% de los COAE fueron diagnosticados como estadios I, mientras que solo el 39% de los CONAE fueron estadios I. En cuanto al tratamiento quirúrgico, se efectuó citorreducción completa en el 93% de los COAE en comparación con el 67% de los CONAE. El período libre de enfermedad fue de 44 meses para las pacientes con COAE vs. 27 meses para las paciente con CONAE (Tabla IV).

Tabla III. Características clínico-patológicas de los COAE en comparación con los CONAE

		McMeekin y cols. ²⁷	Toki y cols. ²⁸	Komiyama y cols. ²⁹	Erzen y cols. ³⁰
Características de las pacientes	Edad	<	<	DENS	-
	Paridad	>	DENS	>	-
	Estatus menopáusico	-	DENS	-	-
	Peso	DENS	-	-	-
	Estrogenoterapia	DENS	-	-	-
Características quirúrgicas y patológicas	Estadio	<	<	DENS	<
	Grado	<	<	DENS	<
	Carcinoma de endometrio	DENS	-	-	-
	Hiperplasia endometrial	DENS	-	-	-
Pronóstico	Tiempo libre de enfermedad	>	-	-	-
	Sobrevida total	DENS	DENS	>	<

<: COAE < CONAE; >: COAE > CONAE; -: no analizado; DENS: diferencia estadísticamente no significativa (Van Gorp T, Amant F, Neven P y cols. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004 Apr; 18(2):349-71).

Tabla IV. Casuística del Hospital Alemán			
Características clínico-patológicas		COAE	CONAE
Características de los pacientes	Edad	46	59
	Estatus menopáusico	33,30%	77%
Características quirúrgicas y patológicas	Estadio	73% estadio I	39% estadio I
	Citorreducción completa u óptima	93%	67%
Pronóstico	Tiempo libre de enfermedad	44 meses	27 meses

Características clínico-patológicas de los carcinomas de ovario asociados a endometriosis (COAE) en comparación con los carcinomas de ovario no asociados a endometriosis (CONAE).

CONCLUSIÓN

Este trabajo constituye el primer reporte de habla hispana que evalúa la asociación entre endometriosis y carcinoma epitelial de ovario.

De acuerdo con la evidencia epidemiológica que surge de estudios de cohortes y en concordancia con nuestra casuística, consideramos que la endometriosis es un factor de riesgo independiente en la patogénesis del cáncer de ovario epitelial, aunque la magnitud de esta asociación es baja. No hay evidencia suficiente para determinar si el COE asociado a endometriosis puede ser considerado una entidad clínica particular.

Pensamos que no se justifica realizar *screening* para COE en pacientes con endometriosis dada su baja incidencia y la falta de métodos de *screening* efectivos.

Por otra parte, no hay evidencia que justifique la extirpación profiláctica de los focos endometriósicos para reducir el riesgo de COE.

El uso de ACO reduce el riesgo de COE.

Finalmente, el riesgo de las pacientes con antecedentes de endometriosis de padecer otros cánceres es incierto^{19, 32}.

REFERENCIAS

- Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenic implications of the anatomic distributions. *Obstet Gynecol* 1986; 67:335-8.
- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Eng J Med* 1993; 328:1759-69.
- Nezhat F, Datta MS, Hanson V y cols. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008 Nov; 90(5):1559-70.
- Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:572-9.
- Duczman L, Ballweg ML. Endometriosis and cancer: what is the connection? *Milwaukee (WIS): Endometriosis Association Newsletter*, Volumen 20, 1993.
- Ness RB, Cramer WD, Goodman MT y cols. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American Journal of Epidemiology* 2002; 155:217-224.
- Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althius MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:405-14.
- Olson JE, Cerhan JR, Janney CA y cols. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study (IWHS). *Cancer* 2002; 94:1612-8.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P y cols. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Apr; 18(2):349-71.

10. Cramer DW, Xu H. Epidemiologic evidence of uterine growth factors in the pathogenesis of ovarian cancer. *Ann Epidemiol* 1995; 71:717-21.
11. Ness RB, Grisso JA, Coteau C y cols. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiol* 2000; 11:111-7.
12. Whittmore AS, Harris R, Itnyre J & the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136:1184-1203.
13. Miracle-McMahill HL, Caile EE, Kosinski AS y cols. Tubal ligation and fatal ovarian cancer in a large prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology* 1997; 145:349-357.
14. Narod SA, Sun R, Gharidian P y cols. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in Carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: case-control study. *Lancet* 2001; 357:1467-70.
15. Jensen R, Norris H. Epithelial tumors of the ovary. Occurrence in children and adolescents less than 20 years of age. *Arch Pathol* 1972; 94:29-34.
16. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ y cols. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial cancer. *Cancer* 1995; 76:284-90.
17. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Spencer TL, Rosner B, Stampfer MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:708-14.
18. Modugno F, Ness RB, Allen GO y cols. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3):733-40.
19. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F y cols. Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006 May; 101(2):331-41.
20. Nilbert M, Pejovic T, Mandahl N, Iosif S, Willen H, Mitelman F. Monoclonal origin of endometriotic cysts. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:61-3.
21. Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50Suppl1:44-50.
22. Yano T, Jimbo H, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y. Molecular analysis of clonality in ovarian endometrial cysts. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47Suppl1:41-45;discussion46.
23. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res* 1998; 58:1707-12.
24. Vogelstein B, Kinzler K. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill. 2001.
25. Castiblanco A, Pires Y, Wistuba I, Riquelme E, Andrade L, Corvalan A. Rol patogénico del gen supresor de tumores PTEN en cáncer ovárico asociado a endometriosis. *Rev Méd Chile* 2006; 134:271-278.
26. Nisolle M, Casanas-roux F, Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:912-9.
27. McMeekin DS, Burger RA, Marietta A y cols. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis. *Gynecol Oncol* 1995; 59:81-86.
28. Toki T, Fujii S & Silverberg SG. A clinicopathologic study on the association of endometriosis and carcinoma of the ovary using a scoring system. *International Journal of Gynecological Cancer* 1996; 6:68-75.
29. Komiyama S, Aoki D, Tominaga E y cols. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: clinicopathologic evaluation. *Gynecologic Oncology* 1999; 72:342-346.
30. Erzen M, Rakar S, Klancnik B y cols. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001 Oct; 83(1):100-8.
31. Steed H, Chapman W, Laframboise S. Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Aug; 26(8):709-15.
32. Melin A, Sparen P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007 Nov; 22(11):3021-6.
33. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B y cols. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology* 2005; 16:500-7.
34. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N y cols. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka. Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:37-43.
35. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:395-400.
36. Sampson JA. Endometrial carcinoma of ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10:1-72.
37. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2:283-9.



Linflebitis Cordonal

FRANCISCO EDUARDO GAGO*
JAVIER IGNACIO JOSÉ OROZCO**



* Jefe de Servicio - Profesor Titular de Ginecología

** Médico de la Sección de Mastología, Docente Área de Ginecología

Servicio de Ginecología y Mastología, Hospital Italiano de Mendoza

Área de Ginecología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo

javier.i.j.orozco@gmail.com



RESUMEN

Objetivos: estimar la incidencia del síndrome de linfleflebitis cordonal en la cirugía axilar y la cirugía que lo ha provocado. Determinar la edad, el tiempo de presentación, las manifestaciones clínicas y el tiempo de duración de este síndrome

Material Y Métodos: se realizó un estudio prospectivo que evaluó 367 cirugías axilares, de las cuales 267 fueron biopsias de ganglio centinela (BGC) y 100 BGC seguidas de vaciamiento axilar (VA), que efectuamos entre los años 2008 y 2010. Evaluamos la edad, el tipo de cirugía axilar, el tiempo de aparición, las manifestaciones clínicas y la evolución. En todas las pacientes el diagnóstico fue clínico y no hubo necesidad de solicitar ningún examen complementario específico.

Resultados: este síndrome se presentó en 33 (8,9%) pacientes, de las cuales en 15 fue por BGC (5,61%) y en 18 pacientes por VA (18%). El RR fue 2,222 (IC 95%: 1,544-3,197) $p=0,0007$. La edad promedio de presentación fue de 50,3 años, mientras que para las pacientes que no presentaron este síndrome fue de 56,92 años, con un valor de $p=0,0047$. El tiempo de aparición fue desde un mínimo de 7 días y un máximo de 99 días, el tiempo promedio fue de 26,76 días.

Conclusiones: la linfleflebitis cordonal es una complicación frecuente del posoperatorio mediato (8,9%), que prevalece en pacientes de menor edad, con relación a la edad promedio de nuestras pacientes con cáncer de mama. Es significativamente más frecuente en VA que en BGC.

Palabras Claves: linfleflebitis cordonal - síndrome de red axilar - cáncer de mama - biopsia ganglio centinela.

ABSTRACT

Objectives: To estimate the incidence of cordonal lympho-phlebitis syndrome in the axillary surgery and the type of surgery that caused it. To

determine the age, time of onset, clinical manifestations, and the duration of this syndrome.

Methods: We performed a prospective study, which evaluated 367 axillary surgeries, of which 267 were sentinel node biopsy (SNB) and 100 SNB followed by axillary clearance (AC). They were performed between 2008 and 2010. We evaluated the age, type of axillary surgery, time of onset, clinical manifestations and evolution. In all patients the diagnosis was clinical and there was no need to carry out any specific further examination.

Results: This syndrome occurred in 33 (8.99%) patients. It was observed in 15 patients with SNB (5.61% of all SNB) and 18 patients with AC (18% of AC). The RR was 2.222 (95% CI: 1.544 - 3.197) p 0.0007. The average age at presentation was 50.3 years, while for patients without this syndrome was 56.92 years, p 0.0047. The time of onset ranged from a minimum of 7 days to a maximum of 99 days, with an average time of 26.76 days.

Conclusions: The cordonal lympho-phlebitis syndrome is a common mediate complication after axillary surgery, occurring in younger patients with breast cancer. It is significantly more frequent in AC than in SNB.

INTRODUCCIÓN

La cirugía axilar, tanto el vaciamiento axilar (VA) como la biopsia del ganglio centinela (BGC), es un procedimiento importante en el tratamiento del cáncer de mama; presenta un valor pronóstico, reduce la tasa de recurrencias y permite programar el tratamiento adyuvante¹⁻⁴. Este procedimiento quirúrgico también puede presentar morbilidad posoperatoria a corto y largo plazo, como hemorragias, infecciones, dehiscencia de cicatriz, flebitis cordonal, seroma, debilidad o restricción de la movilidad del hombro o del brazo, alteraciones neurológicas en el brazo, escapula alada, dolor y linfedema⁵⁻¹².

La flebitis cordonal o síndrome de red axilar (*axillary web syndrome*) es un evento autolimitado, doloroso, que ocurre luego de la cirugía axilar, causante de una significativa morbilidad en el posoperatorio inmediato. El término *axillary web syndrome* fue utilizado por primera vez por Alexander Moskovitz en 2001¹³, aunque en 1960, Eastcott lo había descrito como *fle-*

bitis cordonal, al encontrar en la región cubital anterior unos cordones transversales de aspecto flebítico después de una mastectomía radical¹⁴. También es conocido como síndrome de cordones axilares, síndrome de adhesión axilar y linfedema cordonal¹⁵. Su causa es desconocida, aunque se estima que está provocado por la ruptura de vasos linfáticos y venosos superficiales durante la cirugía, lo que podría provocar un estado de hipercoagulabilidad, estasis linfática y venosa, y daño tisular¹³. Por este daño linfovenoso lo hemos denominado linfoflebitis cordonal. Este síndrome se caracteriza por presentar una red de cordones en la piel axilar que se extiende a la parte interna del brazo, y se manifiestan como cuerdas o cordones dolorosos y tensos cuando indicamos la abducción del brazo, sin signos inflamatorios. Se acompaña de dolor y limitación en la movilidad del hombro¹³. Esta red siempre se presenta en la región axilar y se extiende a la región medial del brazo ipsolateral, descendiendo frecuentemente por la fosa antecubital (región epitrocLEAR), que puede llegar, en casos severos, hasta la región radial de la muñeca en la base del dedo pulgar. Típicamente se detectan 2 o 3 cordones tensos, dolorosos, no eritematosos, superficiales, por debajo de la piel. No se encuentran en el recorrido de los nervios intercostobraquiales¹³.

La frecuencia reportada de esta entidad varía entre el 6% y el 72%^{13,16-18}. Solamente 2 ensayos clínicos han comparado la presencia de este síndrome en BGC *versus* VA^{16,18}.

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de linfoflebitis cordonal en pacientes a las que se les realizó cirugía axilar, y determinar la diferencia entre BGC y VA.

MÉTODOS

Realizamos un estudio prospectivo, donde evaluamos 367 pacientes portadoras de cáncer de mama, a las que se les realizó tratamiento quirúrgico, durante el período 2008-2010, en el Servicio de Ginecología y Mastología del Hospital Italiano de Mendoza. A 267 pacientes se les realizó BGC y a 100 se les practicó BGC y VA.

La BGC se efectuó mediante azul patente, sonda radioguiada (C-track®) o ambos. En caso de ganglio centinela positivo, se realizó VA

(linfadenectomía axilar Nivel I y II). También se determinó el tiempo de aparición de este síndrome y la movilidad del brazo. En todas las pacientes el diagnóstico fue clínico y no hubo necesidad de solicitar ningún examen complementario específico.

Se consideraron como criterios diagnósticos de linfoblebitis cordonal la presencia de cordones visibles o palpables en la piel axilar que se extiende a la parte interna del brazo (Figuras 1 y 2), y se manifiestan como cuerdas o cordones dolorosos y tensos cuando indicamos la abducción del brazo, sin signos inflamatorios (para descartar tromboflebitis superficial). Se acompañan de dolor y limitación en la movilidad del hombro.

Se calculó el riesgo de presentar linfoblebitis cordonal basándose en el tipo de cirugía axilar

(BGC vs. VA) con el test exacto de Fischer. La diferencia de medias entre la edades de los grupos (linfoblebitis vs no linfoblebitis) se calculó con el test de Mann-Whitney. Todos los analisis estadísticos fueron realizados con el GraphPad InStat Software v3.1, con un valor de significancia bimodal de $p < 0,05$.

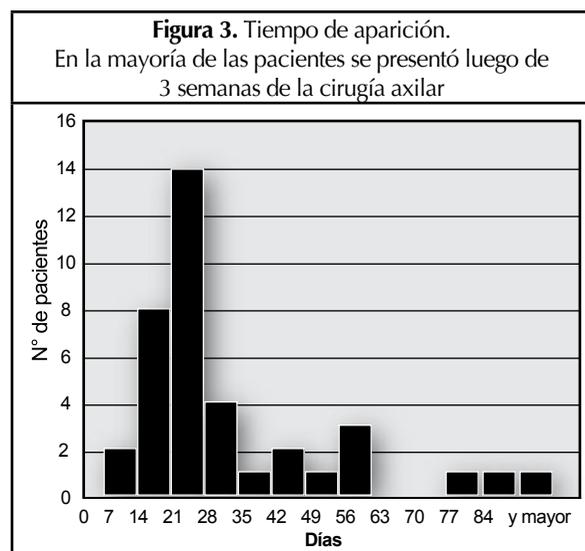
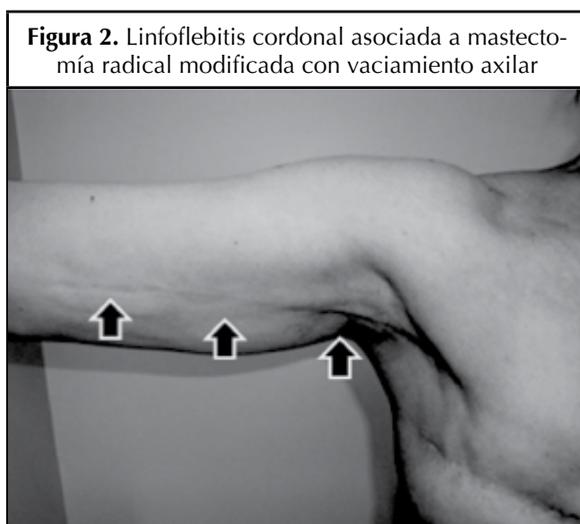
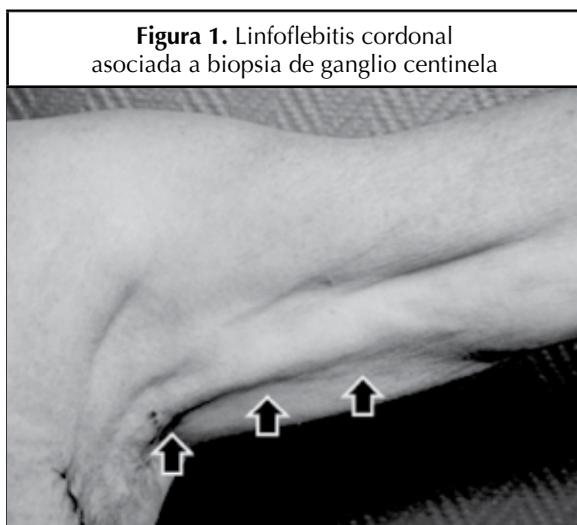
RESULTADOS

De las 367 pacientes, se efectuaron 267 BGC y 100 VA. Observamos este síndrome en 33 pacientes, lo que representó el 8,99% de todas las cirugías axilares. Se presentó en 15 pacientes con BGC (5,61% de todas las BGC) y en 18 con VA (18% de los VA). El riesgo relativo fue 3,204 (Intervalo de Confianza del 95%: 1,680-6,111) $p = 0,0007$.

La edad promedio de presentación fue de 50,3 años, con un rango de 29-83 años, mientras que para las pacientes que no presentaron este síndrome fue de 56,92 años. El riesgo relativo fue 6,579 (Intervalo de Confianza del 95%: 2,027-11,131) $p = 0,0047$.

El tiempo promedio de aparición fue de 26,76 días posteriores a la cirugía axilar, con un rango de 7 a 99 días (Figura 3).

En 23 pacientes (69,69%), la abducción del brazo fue menor a 90 grados. Todos los casos se resolvieron completamente sin dejar secuelas en menos de 90 días. En nuestra serie no se observó linfedema.



DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo fue diseñado para determinar la incidencia del síndrome de linfoplebitis cordonal en pacientes con cirugía axilar. Encontramos que se presenta en el 9% de los casos, lo cual es similar a los hallazgos de Moskovitz A y cols.¹³, pero inferior a los de otros autores¹⁶⁻¹⁸. El principal hallazgo de este ensayo es que este síndrome se observa con mayor frecuencia en pacientes con VA, en relación con la BGC y presenta significación estadística. Esto confirma los reportes de otros estudios^{16,18}.

La edad de presentación fue de 50,3 años, las cuales fueron más jóvenes que las pacientes con esta patología que no presentaron esta entidad clínica; la diferencia fue estadísticamente significativa.

La mayoría de los casos se presentaron a las 2 a 3 semanas posteriores a la cirugía axilar. Nun-

ca se observó antes de la semana de la cirugía. Todos los casos se resolvieron completamente sin dejar secuelas. Moskovitz A y cols. reportaron una incidencia de linfedema del 11%¹³, lo que está dentro de las cifras esperables de linfedema por VA que son del 11-42%^{8,19}, por lo que no habría una predisposición a éste.

La principal limitación de este estudio es probablemente que el tamaño de la muestra es pequeño para poder generalizar estos hallazgos.

El síndrome de linfoplebitis cordonal es una causa significativa de morbilidad en el posoperatorio inmediato de la cirugía axilar. Esta entidad autolimitada debe diagnosticarse precozmente para disminuir la morbilidad que ocasiona. El VA es un factor de riesgo importante para la aparición de linfoplebitis cordonal. Es más común observarlo en pacientes más jóvenes.

REFERENCIAS

- Vinh-Hung V, Joseph SA, Coutty N, Ly BH, Vlastos G, Nguyen NP. Age and axillary lymph node ratio in postmenopausal women with T1-T2 node positive breast cancer. *Oncologist* 2010; 15:1050-62.
- Bergkvist L, de Boniface J, Jonsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Surg* 2008; 247:150-6.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
- Lin PP, Allison DC, Wainstock J y cols. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:1536-44.
- Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T y cols. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:197-206.
- Douay N, Akerman G, Clement D, Malartic C, Morel O, Barranger E. Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2008; 36:130-5.
- Michael S, Charikleia S, Konstantinos K. Lymphedema and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer* 2011; 18:174-80.
- Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:8-24.
- Kitamura Y, Ohno Y, Kasahara S y cols. Statistical estimation of the number of breast cancer patients with disabilities resulting from surgery. *Breast Cancer* 2005; 12:130-4.
- Nesvold IL, Dahl AA, Lokkevick E, Marit Mengs-hoel A, Fossa SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol* 2008; 47:835-42.
- Steegers MA, Wolters B, Evers AW, Strobbe L, Wilder-Smith OH. Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. *J Pain* 2008; 9:813-22.
- Wilke LG, McCall LM, Posther KE y cols. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:491-500.
- Moskovitz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ, Moe RE. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001; 181:434-9.
- Eastcott HH. Antecubital strings--a new physical sign? *Br J Surg* 1960; 47:629-35.
- Leduc O, Siche M, Moreau A y cols. Axillary web syndrome: nature and localization. *Lymphology* 2009; 42:176-81.
- Leidenius M, Leppanen E, Krogerus L, von Smitten K. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185:127-30.
- Torres Lacombe M, Mayoral Del Moral O, Cooperias Zazo JL, Yuste Sanchez MJ, Ferrandez JC, Zapico Goni A. Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:625-30.
- Bergmann A, Mendes VV, de Almeida Dias R, do Amaral ESB, da Costa Leite Ferreira MG, Fabro EA. Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2011.
- Norman SA, Localio AR, Potashnik SL y cols. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol* 2009; 27:390-7.



Formas de presentación clínica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

MARÍA BELÉN PÉREZ LANA
LILIANA GALLUZZO
GEORGINA BLANCO
CLAUDIA ONETTO
VANESA STRAMINSKY
MANUEL NÖLTING

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia de los signos y síntomas que acompañan en su presentación al síndrome de ovario poliquístico.

Material y método: estudio descriptivo, de prevalencia. Se incluyen en el estudio 115 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico según criterios de Rotterdam.

Resultados: la edad promedio a la consulta fue de 24,82 años. La prevalencia de los signos y síntomas al momento del diagnóstico fueron: oligomenorrea, el 85,2% (n=98); hirsutismo, el 67% (n=77); acné, el 48,7% (n=56); sobrepeso + obesidad, el 63,83% (n=60); HOMA >2, el 63,3% (n=57).

Conclusiones: la forma de presentación más frecuente es la oligomenorrea y consecuentemente la oligoanovulación. La presentación como hiperandrogenismo es altamente prevalente. Tener en cuenta que una alta proporción de las pacientes se presentan con obesidad e insulinoresistencia como patología asociada. Estos resultados concuerdan con la bibliografía internacional.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una patología multifactorial que se manifiesta como un amplio espectro de signos y síntomas relacionados con disturbios, en diferentes grados, de la función endocrina, reproductiva y metabólica que da como resultado una presentación clínica heterogénea¹.

Es una entidad descrita por Stein y Leventhal² en 1935. Se caracteriza por ser un conjunto de signos y síntomas en que un solo test no hace a su diagnóstico.

El SOP implica consecuencias tales como: infertilidad, patología endometrial, obesidad, diabetes tipo 2, dislipidemia y enfermedad cardiovascular³.

Desde los años 90, diversos grupos y autores han elaborado consensos para la definición de



Lugar de realización: Sección Endocrinología Ginecológica, División Ginecología. Hospital de Clínicas "José de San Martín" (UBA)



su diagnóstico basados en la presencia de datos clínicos, de laboratorio y de estudios por imágenes. Dentro de los datos clínicos se tiene en cuenta, tanto para NIH⁴ como para Rotterdam^{5,6}, la presencia de hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico, y de alteraciones del ciclo menstrual. Se entiende por hiperandrogenismo clínico la presencia de hirsutismo, acné, alopecia androgénica, mientras que las alteraciones del ciclo menstrual incluyen oligomenorrea, metrorragia disfuncional y oligoanovulación. Hirsutismo es el crecimiento de pelo terminal en áreas androgenodependientes, y se lo puede cuantificar de acuerdo con el *score* de Ferriman-Galleway; valores mayores a 6-8 en la escala son criterio positivo para hirsutismo.

Aún hasta la fecha hay controversias sobre cuáles criterios diagnósticos utilizar para la clasificación de estas pacientes, determinar a cuál fenotipo pertenecen, y es fundamental la utilización de datos robustos para la asignación.

Uno de los criterios es la presencia de hiperandrogenismo, otro la presencia de alteraciones menstruales. En nuestra sección se atiende a una elevada población de pacientes con SOP. Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado se plantea como objetivo identificar la prevalencia de los síntomas de hiperandrogenismo y de alteraciones del ciclo en esta población, así como de patologías asociadas, para poder identificar y estudiar a nuestra población consultante.

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de los signos y síntomas que acompañan en su presentación al SOP.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, de prevalencia.

Se incluyen en el estudio 115 pacientes con diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam (como la presencia de 2 de 3: oligoanovulación; signos de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico; ovarios poliquísticos).

Al momento de la consulta se investiga la presencia de hirsutismo, usando el *score* de Ferriman-Galleway. Este *score* divide la superficie corporal en 9 regiones y asigna un puntaje

de 1 a 4 en cada área en cuanto a severidad de crecimiento de pelo. Valores mayores 6-8 son considerados positivos para hirsutismo.

El acné es evaluado en forma independiente en cara y espalda usando la clasificación de leve, moderado y severo según cantidad de lesiones y tipo de ellas.

- Leve: microcomedones menores de 2 mm, o menos de 20 comedones de más de 2 mm.
- Moderado: más de 20 comedones de más de 2 mm con menos de 20 pústulas.
- Severo: más de 20 comedones de más de 2 mm con más de 20 pústulas.
- Quístico: lesiones inflamatorias mayores a 5 mm en número variable.

Se define oligomenorrea como la presencia de ciclos menstruales mayores a 35 días. Amenorrea como la ausencia de 3 o más ciclos menstruales. Oligoanovulación, la presencia de menos de 6-8 ciclos ovulatorios en un período de 12 meses.

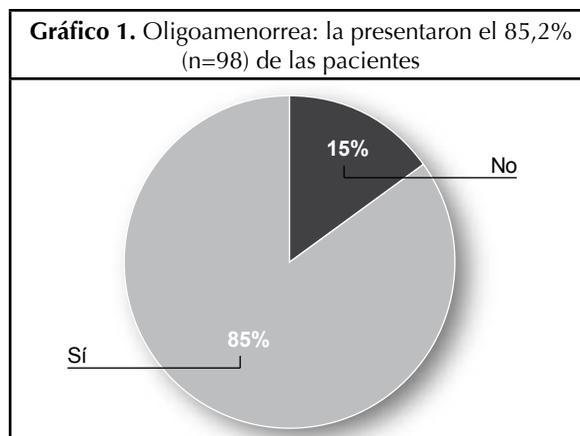
Se evalúa insulinoresistencia (IR) mediante el índice HOMA y se considera normal hasta 2. Valores mayores son indicativos de IR.

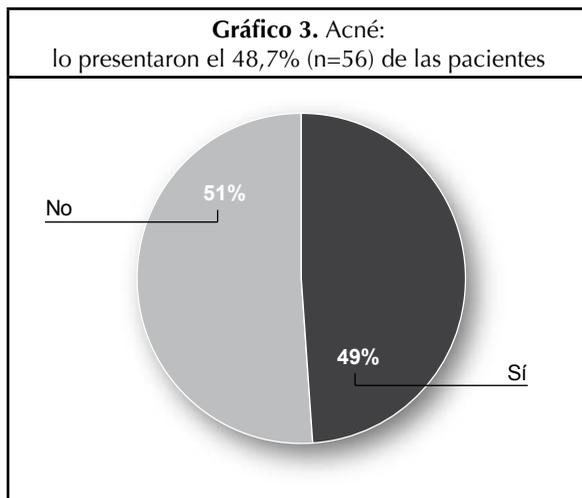
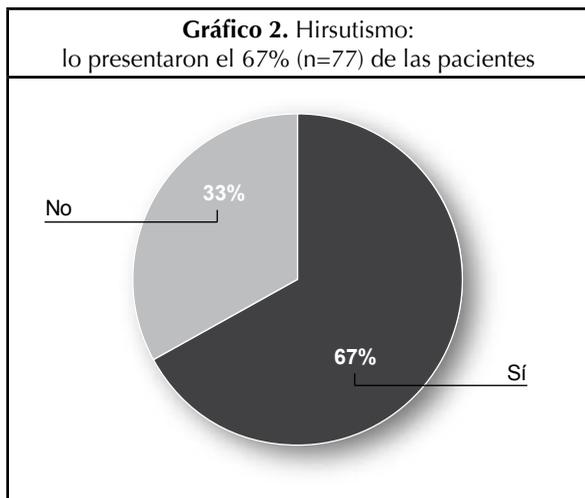
Obesidad es definida mediante la fórmula: peso/talla². Normal: hasta 25; sobrepeso: >25 y <30; obesidad: >30.

RESULTADOS

La edad promedio a la consulta fue de 24,82 (+/- 5,47) años.

La prevalencia de los signos y síntomas al momento del diagnóstico fue:

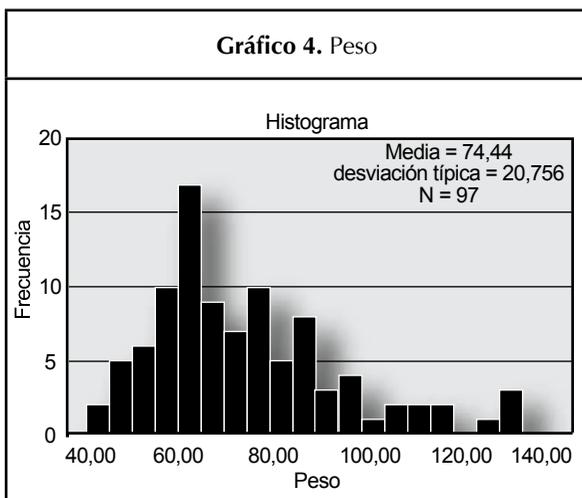




Obesidad: el peso promedio de las pacientes fue de 74,4 (+/- 20,75) kg.

Tabla I. Estadísticos Peso

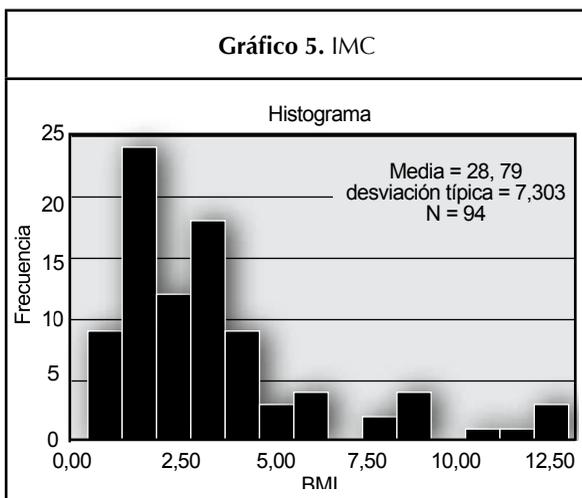
	válidos	perdidos
N	97	18
media	74,4351	
Percentiles		
	25	60,0000
	50	68,9000
	75	85,2500



El índice de masa corporal (IMC o BMI) promedio fue de 28,79, es decir, el promedio de la población se ubicó en rango de sobrepeso.

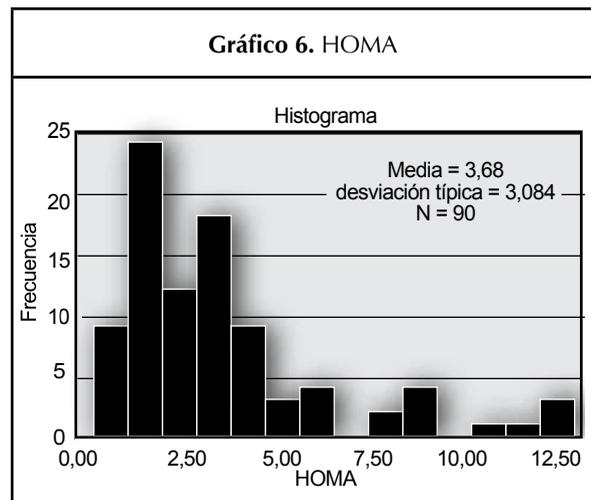
Tabla II. Estadísticos BMI

	válidos	perdidos
N	94	21
media	28,7901	
Percentiles		
	25	22,9750
	50	27,3045
	75	32,7750



Insulinorresistencia: el 63,3% (n=57) de las pacientes presentó un valor de HOMA >2. El valor promedio fue de 3,68.

N	válidos	90
	perdidos	25
media		3,6801
Percentiles	25	1,3950
	50	2,9900
	75	4,4850



DISCUSIÓN

El SOP es la causa más prevalente de hiperandrogenismo, seguida por otras causas mucho menos frecuentes, como la patología adrenal funcional, la causa tumoral y el hirsutismo idiopático. Sus manifestaciones clínicas muchas veces coinciden con todas las causas que conforman los cuadros hiperandrogénicos. Es útil su conocimiento para poder detectar diferencias entre estas patologías.

Hay diversos trabajos publicados en la bibliografía internacional sobre la prevalencia de los síntomas de SOP. El más importante de ellos es una revisión sistemática de la literatura desde el año 1980 a 2005, publicado por la Sociedad de Exceso de Andrógenos⁷. Según sus resultados de 5659 pacientes el 78,4% presentó oligomenorrea⁸⁻¹⁰; de 5647 pacientes, 3228 presentaron hirsutismo^{11,12} lo que representa el 60%; y el 15-25% presentó acné^{13,14}.

Para nuestra población en estudio los valores fueron: oligomenorrea, el 85%; hirsutismo, el 67%; acné, el 48,7%. Cifras que coinciden con

la bibliografía, a excepción de la alta prevalencia de acné. Quizá la evaluación del perfil de andrógenos de laboratorio puede ayudar a aclarar esta situación.

Para nuestro grupo alrededor del 65% de las pacientes presentó un IMC mayor a 25. Esta cifra quizá es inferior a la de otras publicaciones internacionales y varía según la población de referencia acorde con los hábitos dietarios, culturales¹⁵. Los valores de insulinorresistencia son similares a los encontrados en múltiples estudios^{16,17}.

CONCLUSIONES

La forma de presentación más frecuente es la oligomenorrea y consecuentemente, la oligoanovulación. La presentación como hiperandrogenismo es altamente prevalente. Se debe tener en cuenta que una alta proporción de las pacientes se presentan con obesidad e insulinorresistencia como patología asociada. Estos resultados concuerdan con la bibliografía internacional.

REFERENCIAS

1. Rajashekar L, Krishna D, Patil M. Polycystic ovaries and infertility: Our experience. *Hum Reprod Sci* 2008; 1(2):65-72.
2. Stein I, Leventhal M. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-185.

3. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4650-4658.
4. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.).

Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1992:377-384.

5. ESHRE/ASRM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.

6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.

7. Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4237-4245.

8. Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsutism: a study of 467 patients. *Postgrad Med J* 1983; 59:17-20.

9. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10:319-326.

10. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:421-423.

11. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-462.

12. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83:1717-1723.

13. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30:459-470.

14. Galobardes B, Davey Smith G, Jefferys M, McCarron P. Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *Br J Dermatol* 2005; 152:824-825.

15. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52:908-915.

16. Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63:329-335.

17. Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169.

Congresos y cursos

XXX CONGRESO INTERNACIONAL DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. SOGIBA 2012

31 de mayo al 2 de junio de 2012. Sheraton Hotel Buenos Aires & Convention Center

Informes: Perú 345, 12° "A". Tel. 4345-5051/3. Bs. As. (C1067AAG). sogiba@sogiba.org.ar - www.sogiba.org.ar

CONGRESO ARGENTINO DE PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR Y COLPOSCOPIA

XLI REUNIÓN ANUAL

20, 21 y 22 de septiembre de 2012. Palais Rouge Buenos Aires

Informes: secretaría de la Sociedad Argentina de PTGI y Colposcopia. Av. Santa Fe 2992 p.3° dto. F. Ciudad Autónoma de Bs.As. Tel.: (5411) 4823-6187 / 4825-5141 / e-mail: sociedad@colpoweb.org Website: www.colpoweb.org

XVII CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL

"40 AÑOS DE SAGIJ: AYER Y HOY DE LA GINECOLOGÍA INFANTO JUVENIL"

22 al 24 de noviembre de 2012, Hotel Panamericano. Buenos Aires. Argentina

Informes: Secretaría de Sagij - Paraná 326, 9° piso "36". CABA

Tel: (54-11) 4373-2002 Website: sagij.org.ar