

Revista FASGO



**Volumen 20
Nº 1 – Abril de 2021**

ISSN 2683-8826

**Federación Argentina de Sociedades
de Ginecología y Obstetricia**

Contenidos

Volumen 20 | N° 1 – Abril de 2021

Página 7 **Editorial.** La Educación Médica en Tiempos de Crisis
Dra. Claudia Travella

Página 9 **Autoridades**

Trabajos Científicos

Página 13 Detección de Ganglio Centinela en mujeres con cáncer de cuello y cuerpo uterino.
Nigra M, Esteban A, Goldsman M, Ferreyra H, Lucchini M
Sanatorio Allende, Córdoba.

Página 22 Calidad de Sueño y Depresión en la Postmenopausia.
Dra. Susana Pilnik, Dra. María Alejandra Belardo, Dra. Agustina Starvaggi, Dra Rocio Glassman, Dra Aura Gonzalez Yamil
Hospital Italiano de Buenos Aires

Página 30 Lesiones Intraepiteliales del Cuello Uterino. Seguimiento durante 20 Años de Pacientes Tratadas con Radiofrecuencia
Toziano M, Castaño R, Lewin A, González Pereira S, Bianchi F, Ramilo T.

Página 51 Hirsutismo: diagnósticos diferenciales y tratamiento.
Dra. Alejandra Julia Giurgiovich

Página 71 Fases de Investigación Clínica
Dr. Mariano Grilli.

Primer anticonceptivo oral
libre de estrógenos sólo
con Drospirenona.

NUEVO

Slinda®

DROSPIRENONA 4 mg

Presentación:
x 28 Compridos (24+4)



- ▶ Sólida eficacia anticonceptiva.
- ▶ Buen control de ciclo.
- ▶ Esquema 24+4.
- ▶ Beneficios más allá de la anticoncepción.
- ▶ Una opción para más mujeres.

Segura como siempre,
libre como nunca.



Para visualizar la conferencia de lanzamiento y acceder a
más información ingresa a
www.saludfemenina.net/slinda



SALUD FEMENINA / ELEA

GIN

LÍNEA GINECOLOGÍA



Ginkan
ÓVULOS

Ginclin
CLINDAMICINA - KETOCONAZOL

Devisal
COLECALCIFEROL (VITAMINA D₃)

Devisal CB
COLECALCIFEROL (VITAMINA D₃)

GinkaDerm A
CENTELLA ASIÁTICA - VITAMINA A

Ginkan500
METRONIDAZOL

Flucoginkan
FLUCONAZOL

hemovit
HIERRO - ACIDO FÓLICO - VITAMINA B₁₂

CONTINEX
DARIFENACINA



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

NUEVA

dermaglós

DELICADA FRAGANCIA



Escanee este QR y acceda a información destacada para médicos en nuestra comunidad de Profesionales:
andromaco.com/profesionales

dermaglos.com  

VENTA BAJO RECETA | Descuentos en Obras Sociales | Cobertura 100% Plan Materno Infantil



Promeclim[®]
PROMESTRIENO

*El tratamiento más efectivo y seguro
que mejora la atrofia urogenital*

***Tratamiento de primera elección
para aliviar los síntomas de:***

- Sequedad vaginal. Irritación. Ardor.
- Dispareunia.
- Incontinencia urinaria y urgencia miccional.

**Comprimido vaginal
de fácil y cómoda aplicación.**



Presentaciones: Comprimidos Vaginales x 10 y 20.



UNA COMPAÑÍA
Megalabs

Aula . digital

www.auladigitalraymos.com.ar

Editorial

La Educación Médica en Tiempos de Crisis

Desde el 11 de marzo de 2020 en que la OMS declaró el estado de Pandemia de COVID -19, nada volvió a ser lo mismo en varios aspectos de la vida social, económica, incluido el educativo, y en particular la educación médica. Esta pandemia nos llevó a tener que pensar, y de forma imperativa, en la necesidad de realizar cambios estructurales no solo en el cuidado de la salud y la prevención de probables nuevas pandemias, sino también en las relaciones entre los seres humanos, sus conductas y comportamientos, el ofrecimiento de servicios y en particular las interacciones académicas, el proceso enseñanza y aprendizaje y la investigación científica.

En nuestro país y resto del mundo, la diversidad de instituciones dedicadas a la formación y educación médica, tanto públicas como privadas, se encontraron con el desafío de una "nueva forma de educar", y esto armonizó algunos modelos pedagógicos para reglamentar y normativizar el proceso educativo entre las instituciones y las universidades.

La educación médica es la adquisición y desarrollo de conocimientos, habilidades y destrezas que ocurren durante las diferentes etapas de formación de médicos generales y especialistas desde el ingreso a la carrera de medicina, la formación de posgrado en residencias medicas y programas de maestrías y posgrados, hasta la más larga y menos escolarizada de todas que es la educación médica continua /desarrollo profesional continuo. (Swanwyck, 2013).

Nuestra especialidad, específicamente, combina trabajo en consultorio, salas de internación, de partos y áreas quirúrgicas. Debido a la drástica reducción de los procedimientos electivos y de las consultas de rutina, la práctica en estos escenarios se vio afectada con el cierre de espacios y reconversión de hospitales ante la situación sanitaria, por lo que las oportunidades de enseñanza tradicionales se modificaron, sufriendo el aprendizaje de habilidades de excesivas carencias en algunos entornos.

La pandemia de COVID-19 dejó a muchos estudiantes, residentes y becarios con una brecha, grieta indefinida en su formación práctica, propensos al deterioro de sus destrezas manuales y quirúrgicas.

En la docencia y en el contexto de la pandemia con la suspensión de la presencialidad y el cumplimiento del aislamiento social, preventivo y obligatorio, que cada uno procuró sobrellevar, algunos poniendo esfuerzo, creatividad y mucha entereza, aplicando protocolos que han ayudado a disminuir la exposición a la infección. Se nos plantearon límites y dificultades en un terreno por momentos ignoto e inesperado, exigiéndonos a desentrañar nuevas respuestas a todas las incógnitas planteadas.

Nosotros los que desarrollamos docencia médica, recurrimos a recursos, para algunos tal vez desconocidos, que nos permitieron continuar con el proceso de formación y progresivamente nos fuimos apropiando de diversas tecnologías, proponiéndonos mejorar nuestras competencias en la producción de recursos educativos. Por lo tanto, en la formación académica de grado y posgrado debieron ser incluidas nuevas propuestas pedagógicas, por ejemplo, el uso de tecnologías de la información y comunicación (TIC) para mejorar calidad de los procesos de enseñanza y aprendizaje en entornos virtuales.

Muchas situaciones se pusieron en evidencia en este escenario que nos toca vivir, entre ellas la desigualdad en el acceso a la educación y al capital cultural, agudizada por la pandemia, que nos obliga a seguir buscando nuevas estrategias para dar respuesta a esta carencia. Por otro lado, se observa una postura rígida en la educación, una relativa resistencia al cambio, una cierta lentitud en el desarrollo de las políticas educativas para dar respuesta a las diferentes contingencias y tal vez serias dificultades de los docentes para adaptarse a nuevas situaciones.

Tuvimos que enfrentarnos a un cambio de modelo de clases presenciales tradicionales a clases virtuales, profesores y alumnos conectados desde sus hogares con un escenario diferente mediado por la tecnología perdiendo el espacio físico común, cambiando también los tiempos en los cuales no solo estamos conectados todos en tiempo real sino con flexibilidad según tiempo y espacio, la integración de las mejores prácticas de estos dos modelos el asincrónico y el sincrónico, es el “online blended”, aprendizaje combinado, que tuvimos que traer a escena.

Después de transcurrido más de un año de esta pandemia pudimos demostrar en docencia una rápida adaptación a nuevas condiciones.

Sería loable que seamos capaces de aprender de esta situación, pudiéndonos apropiarnos de nuevas herramientas, cambiando las lógicas en su uso para mejorar nuestras prácticas ampliando así las fronteras de formación de nuestros médicos y de los futuros especialistas.

La pandemia de COVID-19 es una situación no pensada ni para la salud, ni para la economía, ni para la educación médica. Muchas cosas cambiarán sin duda durante este período. Quizá existan nuevas formas de “cuarentenas”, más o menos estrictas, pero sin duda la educación médica no será lo mismo cuando la pandemia pase. En el futuro esta debería modificarse para siempre, analizando el impacto de los cambios que están ocurriendo.

Deberemos dirigir nuestra educación a formar profesionales que sean capaces de utilizar la evidencia científica, adecuándola a su marco sociocultural, siendo capaces de un aprendizaje continuado e impulsando cambios en los servicios de salud.

Será necesario por lo tanto potenciar internamente la creatividad, la flexibilidad y la capacidad de comunicar, así como de defender los derechos e ideas de manera adecuada y respetando las de los demás. También relanzar la misión social y la educación interdisciplinaria dentro de nuestras instituciones. No basta con transmitir conocimientos y desarrollar habilidades. La finalidad actual de la educación debe ser más holística, útil y relevante, formando competencias de reflexión y actuación racional, eficaz y con sentido.

Deberemos acelerar la transformación educativa hacia innovaciones curriculares basadas en capacidades adquiridas y no sólo en tiempos de rotación, telemedicina, simulación, e instaurar nuevos formatos para la realización de evaluaciones y exámenes estandarizados a través de las TIC.

La virtualidad en la comunicación, la educación y la difusión de la información científica nos llevó a mejorar las plataformas digitales y las herramientas tecnológicas optimizando la calidad de cursos y seminarios, fundamentalmente para favorecer el acceso a un público objetivo distante geográficamente y epidemiológicamente. En el mundo posterior a la pandemia, incluso cuando se levanten los confinamientos y se relajen las restricciones, seguramente prevalecerán las comunicaciones digitales.

La telemedicina, los congresos, las conferencias virtuales y la educación profesional en línea llegaron para quedarse y desempeñarán un papel cada vez más importante. Los médicos

continuaremos obteniendo las últimas noticias médicas y perspectivas de expertos, información sobre fármacos y enfermedades, esenciales para la práctica y educación médica continuada de sitios web de medicina.

Y que para cuando que pase esta crisis sanitaria, no solo nos quede una sensación de pérdida, sino de una nueva oportunidad de crecer. Debemos tomar una posición firme frente a esta situación y fortalecernos. Sin duda la educación médica deberá generar una gran transformación adoptando nuevos métodos y herramientas tecnológicas que permitirán desarrollar modelos pedagógicos que busquen adquirir competencias clínicas y quirúrgicas específicas en los estudiantes y profesionales en formación, en lugar de los métodos tradicionales que se basan en el aprendizaje producto de contenidos predominantemente teóricos y de un mayor tiempo de exposición a los escenarios clínicos.

Dra. Claudia Travella

Profesora Titular de Obstetricia.
Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba.
Profesora Adjunta Carrera de Postgrado de Tocoginecología de la Universidad
Nacional de Córdoba y Universidad Católica de Córdoba.
Coordinadora de Obstetricia de la Escuela de la Federación Argentina de
Sociedades de Ginecología y Obstetricia de la Argentina FASGO.
Miembro Comisión Salud Materna FASGO.
Especialista Alto Riesgo Obstétrico. Hospital Universitario Privado de Córdoba.



REVISTA FASGO

Director: Dr. Bernardo Kupferberg

Secretario de Redacción: Dr. Pablo Sayago

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2019-2021

Presidente: Dr. Roberto Castaño

Secretario de Actas: Dr. Constantino Mattar

Vicepresidente: Dr. Pedro Daguerre

Director de Publicaciones: Dra. Patricia Cingolani

Secretario General: Dr. Héctor Scaravonati

Vocales Titulares: Dr. Mariano Rossini
Dr. Fernando Giayetto

Prosecretario General: Dr. Alejandro Hakim

Vocales Suplentes: Dr. Ángel Betular
Dr. Mario Kurganoff
Dr. Augusto Ortiz
Dra. Griselda Abreo

Tesorero: Dra. Mabel Martino

Protesorero: Dr. Enrique Elli

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titulares: Dr. Marcelo Kolar
Dr. Enzo Triggiano
Dr. Roberto Tissera

Suplentes: Dra. Daniela Rebelo
Dr. Martín Echegaray
Dr. Javier Lukestik

TRIBUNAL DE HONOR

Titulares: Dr. René Del Castillo
Dr. Antonio Lorusso
Dr. Roberto Tozzini

Suplentes: Dr. Francisco Gago
Dr. Raúl Winograd
Dra. Delia Raab

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

Presidente: Prof. Dr. Luis Augé

Vocales: Prof. Dr. Carlos Lopez
Prof. Dra. Sofía Amenabar
Prof. Dr. Samuel Seiref
Prof. Dr. Néstor Garelo
Prof. Dr. Edgar Zanuttini
Prof. Dr. Raúl Winograd

Vicepresidente: Prof. Dr. Héctor Bolatti

Secretario General: Prof. Dra. Alejandra Elizalde
Cremonte

Prosecretario: Prof. Dr. Orlando Forestieri

Secretario de Actas: Prof. Dr. Luis Flores

Coordinador General de Evaluaciones de Residencias:
Dr. Martín Etchegaray (UBA)

Comités Nacionales

Comité de Membresía

Coordinador

Dr. Constantino Mattar

Coordinadores Regionales:

Dra. Lucia Ramos - Noroeste

Dra. Florencia Echavarría- Noreste

Dr. Roberto Tissera - Centro Oeste

Dr. Augusto Ortiz - Región Centro

Comité de Congresos Nacionales y Regionales

Dra. Claudia Travella

Dra. Adriana Díaz Montivero

Dra. Sonia García

Comité de Derechos de la Mujer

Dra. Eugenia Trumper

Dra. Diana Galimberti

a. Comité de Salud Sexual y Reproductiva

Coordinadora: Dra. Eugenia Trumper

Integrantes:

- Dra. Silvia Oizerovich
- Dra. Maria del Carmen Tinari de Platini
- Dra. Florencia Kiguel
- Dra. Virginia Alvarez

b. Comité de Violencia de Género.

Coordinadora: Diana Galimberti

Integrantes:

- Dra. María Mohedano
- Dra. Estela Garrido
- Dra. María Vargas
- Dra. Sandra Magirena
- Dr. Marcelo Guz
- Dr. Roberto Yahni
- Dra. Jidith Bazan
- Dra. Vanesa Milosevich

Comité de Asuntos Legales

Dr. Roberto Keklikian

Revista FASGO – Ciencia Informa

Director

Dr. Bernardo Kupferberg

Secretario de Redacción

Dr. Pablo Sayago

Comité de Salud Materna

Coordinador:

Dr. Roberto Casale

Integrantes:

Dr. Ignacio Asprea (Hospital El Cruce- SOGBA)

Dra. Maria Julia Cuetos (MSAL Nacion)

Dr. Javier Lukeistik (Formosa)

Dr. Roberto Tissera (La Rioja)

Dr. Gerardo Murga (Tucuman)

Dra. Maria Soledad Ratto (Bariloche)

Dra. Alejandra Elizalde Cremonte (Corrientes)

Dra. Claudia Travella (Cordoba)

Dr. Nicolás Avila (Catamarca)

Dr. Julián Pascale (SOGIBA Bs As)

Dr. Sebastián Sar (Sogiba Bs As)

Dr. Marcelo Correa (SOGBA)

Dr. Eduardo Fernandez (Maternidad Carlotto-Bs As)

Dr. Juan Fazio (San Isidro).

Comité de Ejercicio Profesional

Dra. Lorena Roca

Comité de Promoción de la Investigación Profesional y Publicaciones

Dr. Nicolás Avila

Dra. Alejandra Elizalde Cremonte

Vinculación con Instituciones Nacionales e Internacionales

Dr. Néstor Garello

Dr. Héctor Bolatti

Comité de Administración Eficiente de Recursos

Tesorero, Protesorero, Contadores, Presidente

Desarrollo Directivo

Dr. Pedro Daguerre

Director: Prof. Dr. Samuel Seiref

Director Honorario: Dr. Antonio Lorusso

DIRECTORES DE ÁREA

Ginecología: Dr. Sebastián Gogorza

Obstetricia: Dra. Liliana Votto

COORDINADORES DE ÁREA:

Ginecología: Dr. Diego Habich - Dr. Constantino
Mattar - Dr. Mariano Toziano- Dr.
Adriana Diaz Montivero

Obstetricia: Dr. Roberto Votta - Dra. Claudia Travella
- Dr. Roberto Tissera - Dr. Nicolas Avila

Detección de Ganglio Centinela en mujeres con cáncer de cuello y cuerpo uterino.

Autores:

Nigra M¹, Esteban A², Goldsman M², Ferreyra H², Lucchini M²
Sanatorio Allende, Córdoba



Resumen

Introducción. La biopsia del ganglio centinela es una alternativa para la estadificación ganglionar en el cáncer de cuerpo y cuello uterino que mejora la capacidad para detectar la enfermedad metastásica ganglionar de bajo volumen, minimizando los riesgos y complicaciones de la linfadenectomía.

Objetivos: El propósito de este estudio es identificar la tasa de detección global, la tasa de falsos negativos (TFN) y el valor predictivo negativo (VPN) del ganglio centinela en comparación con la linfadenectomía pélvica en mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello y cuerpo uterino estadio I clínico e imagenológico.

Material y métodos. Estudio retrospectivo observacional en el que se evaluaron pacientes con cáncer de cuello uterino y endometrio en estadio I, en las que se realizó biopsia de ganglio centinela con azul patente más aplicación del algoritmo del Memorial y linfadenectomía pélvica.

Resultados. Entre enero de 2018 y mayo de 2019 se analizaron 24 pacientes. Se encontraron y extrajeron 61 ganglios centinelas marcados con azul, de los cuales 60 fueron confirmados como ganglios linfáticos en el procesamiento patológico. La tasa de detección global fue de 91.6% (22/24). La tasa de detección del ganglio centinela bilateral fue de 79% (19/24). La sensibilidad para detectar un ganglio centinela positivo fue del 75%, el valor predictivo negativo de 94% y la tasa de falsos negativos fue de 5,5%.

Conclusion: la realización del ganglio centinela con azul patente es una técnica segura y eficaz para la detección de metástasis en pacientes con cáncer de cuello o cuerpo uterino y con menor tasa de complicaciones que la linfadenectomía pélvica.

Introducción

El estado de la enfermedad de los ganglios linfáticos regionales es uno de los factores pronósticos más importantes en todos los tumores sólidos y con frecuencia genera recomendaciones para la quimioterapia y radioterapia adyuvantes después de la resección quirúrgica¹⁻³.

El uso de la técnica del ganglio linfático centinela más la ultra estadificación podría potencialmente maximizar la identificación de los ganglios positivos, al tiempo que minimiza los riesgos conocidos de la linfadenectomía, incluidos los tiempos quirúrgicos más prolongados, las lesiones intraoperatorias, la pérdida de sangre y el edema linfático^{4,5}.

Existe evidencia creciente que respalda el papel del ganglio centinela en el cáncer de endometrio. Los estudios publicados han descrito tasas de detección de ganglio centinela tan altas como del 85% al 100%, con tasas de detección bilateral del 60% al 97%⁶⁻¹¹. Memorial Sloan Kettering desarrolló un algoritmo de ganglio centinela que incluye realizar una linfadenectomía pélvica del lado en que no se detecta el ganglio centinela¹². La implementación retrospectiva de este algoritmo resultó en una disminución significativa en su tasa de falsos negativos del 15% al 2% en mujeres con cáncer de endometrio de bajo riesgo. Sobre la base de este y otros estudios, el mapeo del ganglio centinela ha sido reconocido como una opción para la evaluación ganglionar en las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el cáncer de endometrio en 2014¹³.

El propósito de este ensayo es identificar la tasa de detección global, la tasa de falsos negativos (TFN) y el valor predictivo negativo (VPN) del ganglio centinela en comparación con la linfadenectomía pélvica en mujeres con diagnóstico de cáncer de cuello y cuerpo uterino estadio I clínico e imagenológico.

Material y Métodos

Se realizó un trabajo retrospectivo observacional en el Sanatorio Allende de Nueva Córdoba desde enero 2018 a mayo 2019, en pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello y cuerpo uterino que fueron intervenidas en esta institución.

Para la marcación y detección del ganglio centinela se utilizó, azul patente al 1% como única técnica. Se colocó el colorante a nivel cervical en hora 3 y 9, 1 ml superficial y 1 ml profundo. Se realizó la resección del ganglio centinela y posteriormente linfadenectomía pélvica en todas las pacientes. En aquellos casos en donde no se detectó el ganglio centinela, se realizó linfadenectomía pélvica bilateral.

Como criterios de inclusión se tomaron:

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de cáncer de cuello o cuerpo uterino cualquier histología.
- Estadío clínico o imagenológico I
- Cirugía con intención curativa
- Consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de linfadenectomía o radiación pélvica
- Cáncer cervical o uterino avanzado
- Tumor cervical mayor de 2 cm
- Insuficiencia hepática o renal
- Alergia al azul patente

Los ganglios centinelas se procesaron y clasificaron de acuerdo con una modificación de la estadificación AJCC para los ganglios axilares del cáncer de mama. Si el ganglio centinela era < 5 mm, se partía a la mitad. Si ≥ 5 mm se seccionaba en serie cada 2 mm. Se realizó coloración de H&E en cada sección. Si era negativo, se preparaba un vidrio adicional teñido con H&E más 2 vidrios adicionales sin teñir que se obtenían a 250 μ m del bloque de tejido. Se realizó una tinción de pancitoqueratina cuando el nivel más profundo de H&E fue negativo. Los ganglios centinelas se clasificaron como: 1) metastásico - tumor > 2.0 mm; 2) micrometástasis: agregados de células tumorales entre 0,2 y 2,0 mm; 3) células tumorales aisladas: células tumorales individuales o agregados que son, < 0.2 mm, o 4) negativos. Si la tinción de pancitoqueratina era positiva pero no se identificaban células tumorales, esto se consideró negativo para metástasis. Los ganglios linfáticos no centinela se informaron como positivos o negativos para metástasis en base a la sección de rutina y el examen de un solo vidrio teñido con H&E según el protocolo estándar.

Se consideraron positivos en la patología final los ganglios linfáticos con células tumorales macroscópicas, microscópicas y aisladas. Al definir un falso negativo, observamos tanto al paciente (objetivo principal) como la técnica de hemi-pelvis. Un paciente fue considerado como falso negativo si tenía biopsia de ganglio centinela bilaterales que fueron negativas y un ganglio linfático no centinela que fue positivo. Cuando evaluamos la técnica con hemipelvis, una hemipelvis se consideró un falso negativo si se realizó una biopsia de ganglio centinela negativa y un ganglio linfático no centinela en el mismo lado de la pelvis que fue positivo.

Utilizamos estadísticas descriptivas para resumir las características demográficas y clínicas de los pacientes. Estimamos la sensibilidad, el valor predictivo negativo y la tasa de falsos negativos con intervalos de confianza binomiales exactos del 95%.

Se operaron un total de 44 paciente, de las cuales se excluyeron 11 pacientes con cáncer de cuello (se realizó linfadenectomía por decisión del cirujano) y 9 pacientes con cáncer de endometrio (7 se realizó linfadenectomía por decisión del cirujano y 2 presentaban ganglios imagenológicamente positivos previo a la cirugía). Se recolectó un total de 24 pacientes, 11 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio y 13 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino. (Figura 1)

Realizamos 11 anexohisterectomías más ganglio centinela y linfadenectomía por laparoscopia a las pacientes con diagnóstico de cáncer endometrial. (Tabla 1)

En las pacientes con cáncer de cuello uterino se realizó un cono linfadenectomía por videolaparoscopia, 3 traquelectomías radicales por videolaparoscopia, 5 histerectomías radicales por videolaparoscopia y 4 histerectomías radicales abiertas. (Tabla 2)

Se encontraron y extrajeron 61 ganglios centinelas marcados con azul patente de los cuales 60 fueron confirmados como ganglios linfáticos en la biopsia diferida.

La tasa de detección global fue de 91,6% (22/24). La tasa de detección del ganglio centinela bilateral fue de 79% (19/24). En algunos pacientes solo se observó la marcación en una de las hemipelvis, por lo que la tasa de detección en hemipelvis derecha fue de un 87% (21/24) y en la hemipelvis izquierda 83% (20/24).

En 2 pacientes (8.3%), marcaron además ganglio centinela a nivel lumboaórtico (uno en cáncer de endometrio y uno en cáncer de cuello que no marcó en ninguna hemipelvis). Ambos ganglios negativos para malignidad.

La media de ganglios resecados como ganglio centinela fue de 1.7 (rango 1-6) y la media de ganglios resecados como linfadenectomía fue de 16 (rango 7-22). En 18 paciente el ganglio centinela fue negativo coincidiendo con la linfadenectomía, 3 pacientes presentaron ganglio centinela positivo coincidiendo con la linfadenectomía (1 ganglio en cada hemipelvis) y solo en 1 paciente el ganglio centinela dio negativo, mientras que la linfadenectomía presento 2/6 ganglios positivos.

Las tablas 2 × 2 que evalúan la eficacia de la biopsia del ganglio centinela solo se muestran en la Tabla 3. Al evaluar la técnica con pacientes, en 19 pacientes se detectó ≥ 1 ganglio centinela. La sensibilidad para detectar un ganglio positivo en una paciente fue de 75%, tasa de falsos negativos 5.5%, el valor predictivo negativo 94%. (Tabla 3A) Al evaluar la eficacia de la biopsia de ganglio centinela por hemipelvis (Tabla 3B): la sensibilidad fue de 85%, tasa de falsos negativos 2.6% y el valor predictivo negativo del 97%.

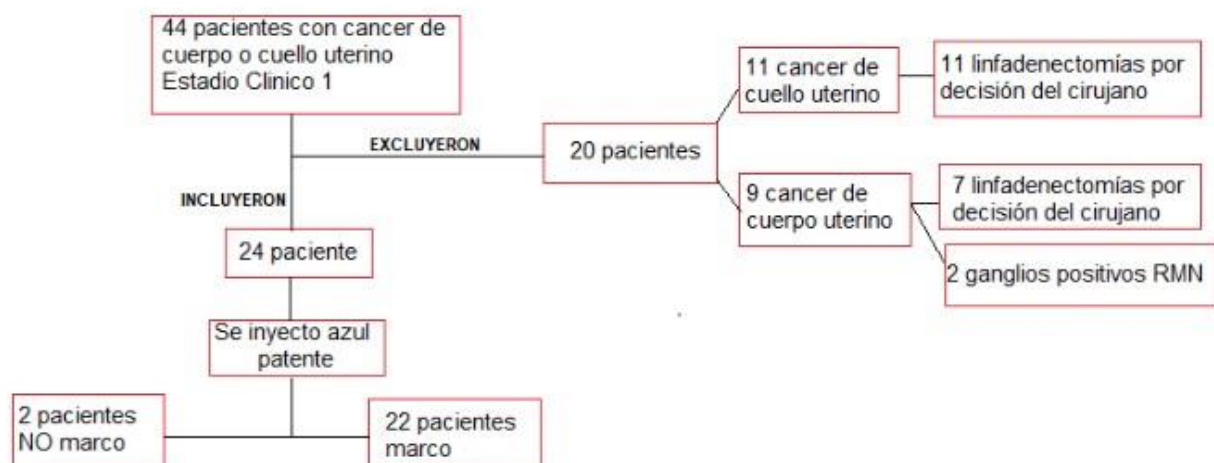


Fig.1 Diagrama de reclutamiento de pacientes

Tabla 1. Características demográficas cáncer endometrial

n11	
Media Edad	66 años
Histología	
Endometrioide	9(82%)
Seroso	1(9%)
Células Claras	1(9%)
Abordaje Quirúrgico	
Anexo Histerectomía por laparoscopia	11(100%)
Estadificación FIGO	
IA	7(63%)
IB	3(28%)
IIIC	1(9%)

Tabla 2. Características demográficas cáncer cuello uterino

n13	
Media Edad	40 años
Histología	
Escamoso	9(69%)
Adenocarcinoma	3(22%)
Adenoideo-Basal	1(9%)
Abordaje Quirúrgico	
Cono	1(9%)
Traquelectomía	3(22%)
Anexo Histerectomía por laparoscopia	5(39%)
Anexo Histerectomía por laparotomía	4(30%)
Estadificación FIGO	
IA1	1(9%)
IA2	2(15%)
IB1	2(15%)
IB2	3(23%)
IB3	2(15%)
IIIC1	3(23%)

Tabla 3. Tasa de detección de ganglio centinela por pacientes (A) y por hemipelvis (B).

Tabla 3A: Tasa de detección por paciente

		Linfadenectomía		
		Negativo	Positivo	Total
Ganglio Centinela	Positivo	0	3	3
	Negativo	15	1	16
		15	4	19
Intervalo de Confianza de 95%				
Sensibilidad	75%	21.9%	98.7%	
VPN	94%	70.6%	99.7%	
FNR	5.5%	2.3%	8.9%	

Tabla 3B: Tasa de detección por hemipelvis

		Linfadenectomía		
		Negativo	Positivo	Total
Ganglio Centinela	Positivo	0	6	6
	Negativo	34	1	35
		34	7	41
Intervalo de Confianza de 95%				
Sensibilidad	85.7%	19.1%	98.9%	
VPN	97.4%	72.6%	99.7%	
FNR	2.6%	1.7%	5.1%	

Discusión

La afectación de los ganglios linfáticos sigue siendo el factor pronóstico más importante para las mujeres con neoplasia endometrial y cervical. Sin embargo, debido a que la enfermedad en etapa temprana tiene un bajo riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, en las últimas décadas, la técnica del ganglio centinela ha recibido mayor atención porque puede reducir potencialmente la morbilidad asociada con la linfadenectomía pélvica y / o aórtica.

Las últimas investigaciones especulan sobre el posible papel de la metástasis de bajo volumen (ITC o micrometástasis) en los ganglios linfáticos (GC y no GC) que pueden afectar el tratamiento adyuvante y el pronóstico de los pacientes con cáncer cervical y endometrial¹⁴⁻¹⁶.

En consecuencia, la biopsia de ganglio centinela se incorporó recientemente a las guías de la NCCN tanto para el cáncer de cuello uterino como para el endometrial^{13,17}. La aplicación de un algoritmo de ganglio centinela es esencial para reducir la tasa de falsos negativos de la estadificación quirúrgica ganglionar^{12,18}.

En nuestro estudio de validación de la técnica del ganglio centinela en mujeres con cáncer de cuello y cuerpo uterino, la biopsia del ganglio centinela identificó con precisión al 75% de los pacientes con ganglios linfáticos positivos y al 85.7% considerando las hemipelvis. Estos hallazgos apoyan el mapeo del ganglio centinela en el cáncer de cuello y cuerpo uterino y

validan el algoritmo de linfadenectomía específica de lado si no se identifica un ganglio centinela.

Los estudios originales que evaluaron la biopsia de ganglio centinela para el cáncer de endometrio incluyeron inyección del colorante en el fondo uterino y en el tumor por histeroscopia^{19,20}. La inyección de fondo se asoció con tasas de detección de alrededor del 45%²⁰. Se han obtenido datos más prometedores de la inyección histeroscópica peri-tumoral; sin embargo, la facilidad y la viabilidad de esta técnica ha limitado su adopción por muchos centros, incluido el nuestro²¹. Con base en estos factores, decidimos usar una inyección cervical de azul patente al 1%; 1ml tanto superficial como profundo en hora 3 y 9, como se informo en los primeros estudios de ganglio centinela en el cáncer de endometrio²².

Nuestra tasa general de detección de ganglio centinela fue del 91,6%, con una tasa de detección bilateral del 79%, la que fue superior a un metaanálisis reciente de Smith et al. que informo una tasa de detección general del 81% y una tasa de detección bilateral del 50% al compilar datos de 55 estudios publicados sobre la tecnica del ganglio centinela en cáncer de endometrio²³.

En la actualidad, varios autores estudiaron la tasa de detección y la tasa de falsos negativos de las diferentes técnicas de marcación del ganglio centinela en el cáncer ginecológico. Los resultados alentaron el uso y la implementación del verde de indocianina como la principal técnica de marcación²⁴⁻²⁵. Estudios como FIRES, realizado en pacientes con cáncer de endometrio muestran una alta tasa de detección del ganglio centinela de 97% de los casos utilizando la técnica con verde de indocianina²⁶. Papadia et al, demostró una tasa de detección similar comparando la utilización de Tecnecio 99 asociado a azul isosulfan, detectando un 97% de los ganglios centinelas en pacientes marcados con tecnecio más azul y un 96% en pacientes marcados con verde de indocianina, mostrando como única diferencia entre las dos técnicas, una mayor tasa de detección bilateral al usar verde de indocianina de un 84% vs un 74%²⁷. Por último, Buda et al evaluó la tasa de detección comparando las tres técnicas y obtuvo una alta tasa de detección del ganglio centinela con cualquiera de las técnicas logrando la mejor tasa de detección de un 100% al usar el verde de indocianina y la menor de un 89% solo usando azul de isosulfan. La mayor tasa de detección de ganglios bilateral fue con indocianina 84% y la más baja con azul 54%²⁸ lo cual al comparar esta bibliografía con nuestro estudio es levemente superior cuando se utiliza el verde de indocianina.

Como debilidad sabemos que este estudio se inició durante la curva de aprendizaje de la tecnica de ganglio centinela para nuestra institución y esto probablemente tuvo un impacto en nuestra tasa de deteccin. Si bien no hay datos publicados que analicen específicamente la curva de aprendizaje para el ganglio centinela en el cáncer de endometrio, anticipamos que con los avances en tecnología y más experiencia, las tasas de detección bilateral para todos los cirujanos mejorarán.

En nuestra institución, solo contamos con la posibilidad de realizar la marcación del ganglio centinela utilizando el azul patente por ahora. Los resultados fueron alentadores, demostrando una alta tasa de detección 91,6% y de detección bilateral de un 79%. Por lo que concluimos que la realización del ganglio centinela con azul patente es una técnica segura y eficaz para la detección de metástasis en pacientes con cáncer de cuello o cuerpo uterino y con menor tasa de complicaciones que la linfadenectomía pélvica.

Bibliografía

1. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; **146**: 405–15.
2. Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: an update. *Oncologist* 2016; **21**: 461–66.
3. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017; **145**: 96–101.
4. C. Dowdy, B.J. Borah, J.N. Bakkum-Gamez, A.L. Weaver, M.E. McGree, L.R. Haas, et al., Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 127 (1) (2012) 5–10.
5. J. Yost, A.L. Cheville, M.M. Al-Hilli, A. Mariani, B.A. Barrette, M.E. McGree, et al., Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life, *Obstet. Gynecol.* 124 (2 Pt 1) (2014) 307–315.
6. C. Rossi, A. Jackson, A. Ivanova, J.F. Boggess, Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection, *Int. J. Gynecol. Cancer* 23 (9) (2013) 1704–1711.
7. L. Jewell, J.J. Huang, N.R. Abu-Rustum, G.J. Gardner, C.L. Brown, Y. Sonoda, et al., Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies, *Gynecol. Oncol.* 133 (2) (2014) 274–277.
8. Plante, O. Touhami, X.B. Trinh, M.C. Renaud, A. Sebastianelli, K. Grondin, et al., Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature, *Gynecol. Oncol.* 137 (3) (2015) 443–447.
9. J. Paley, D.S. Veljovich, J.Z. Press, C. Isacson, E. Pizer, C. Shah, A prospective investigation of fluorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 215 (1) (2016) (117 e1-7).
10. W. Holloway, S. Gupta, N. M. Stavitzski, X. Zhu, E.L. Takimoto, A. Gubbi, et al., Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis, *Gynecol. Oncol.* 141 (2) (2016) 206–210.
11. Ballester, G. Dubernard, F. Lecuru, D. Heitz, P. Mathevet, H. Marret, et al., Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO), *Lancet Oncol.* 12 (5) (2011) 469–476.
12. N. Barlin, F. Khoury-Collado, C.H. Kim, M.M. Leitao Jr., D.S. Chi, Y. Sonoda, et al., The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes, *Gynecol. Oncol.* 125 (3) (2012) 531–535.
13. Clinical practice guidelines in oncology. Uterine Neoplasms. (Available from) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
14. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124: 496–501.

15. St Clair CM, Ericksson AG, Ducie JA, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1653–9.
16. Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1): e1.
17. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer, version 2.2015. Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN.* 2015;13(4):395–404.
18. Eriksson AG, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol.* 2016;140(3):394–9.
19. W. Burke, C. Levenback, C. Tornos, M. Morris, J.T. Wharton, D.M. Gershenson, Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study, *Gynecol. Oncol.* 62 (2) (1996) 169–173.
20. Solima, F. Martinelli, A. Ditto, M. Maccauro, M. Carcangiu, L. Mariani, et al., Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer, *Gynecol. Oncol.* 126 (3) (2012) 419–423.
21. Frumovitz, D.C. Bodurka, R.R. Broaddus, R.L. Coleman, A.K. Sood, D.M. Gershenson, et al., Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 104 (1) (2007) 100–103.
22. R. Abu-Rustum, F. Khoury-Collado, M.L. Gemignani, Techniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer, *Gynecol. Oncol.* 111 (2 Suppl) (2008) S44–S50.
23. J. Smith, A.N. Fader, E.J. Tanner, Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2016).
24. Buda A, Elisei F, Palazzi S. Quality of Care for Cervical and Endometrial Cancer Patients: The Impact of Different Techniques of Sentinel Lymph Node Mapping on Patient Satisfaction. *Ann Surg Oncol.* 2016 Sep;23(9):2975-81
25. Sawicki S, Lass P, Wydra D. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer Comparison of 2 Detection Methods. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jul;25(6):1044-50
26. Rossi E, Kowalski L, Scalici J. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 384–92
27. Papadia A., Zapardiel I, Bussi B. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Mar;143(3):475-480.
28. Buda A, Crivellaro C, Eliseo F. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer 99mTc and/or Blue Dye *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 2183–2191.

1. Servicio Ginecología y Obstetricia Sanatorio Allende Córdoba.
2. Departamento Ginecología Oncológica Sanatorio Allende Córdoba.

Calidad de Sueño y Depresión en la Postmenopausia

Autores:

Dra. Susana Pilnik, Dra. María Alejandra Belardo,
Dra. Agustina Starvaggi, Dra Rocio Glassman, Dra Aura Gonzalez Yamil
Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen

Introducción

La relación de alteraciones del sueño con depresión ha sido reportada por varios autores. Sin embargo, pocos estudios en Latinoamérica han evaluado la asociación entre alteraciones del sueño, depresión y menopausia. Debido al impacto que tienen estas alteraciones en la salud y siendo la menopausia una etapa de mayor riesgo, nos propusimos como objetivo evaluar la calidad de sueño y la prevalencia de depresión en nuestra población de mujeres postmenopáusicas.

Objetivos

Evaluar la calidad de sueño en mujeres postmenopáusicas. Determinar la prevalencia de depresión en esta población y sus factores asociados.

Materiales y métodos

Estudio observacional, de corte transversal. Se incluyeron mujeres cuya fecha de última menstruación (FUM) fue entre 1 y 10 años previos, que consultaron a la sección de Climaterio de nuestro Hospital, durante un periodo de 19 meses. Se excluyeron las mujeres con dificultades para comprender las escalas. La calidad de sueño se evaluó mediante el auto llenado de las siguientes escalas: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI), Cuestionario de sueño de Oviedo (COS) y Escala de Somnolencia de Epworth (ESS). El estado anímico se evaluó mediante el Inventario de Depresión de Beck. Los síntomas vasomotores (sofocos) se evaluaron mediante el autollenado del diario de sofocos.

Resultados:

Se incluyeron un total de 179 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 54 años (± 5).

La calidad de sueño evaluada por PSQI tuvo una media de 6.5 ± 1.3 . El 46.7% ($n = 84$) de las participantes obtuvieron un PSQI > 5 , lo que sugiere alteración del sueño pasible de atención médica. La puntuación global de COS fue 17.57 ± 7.38 . El 100% informó insatisfacción con el sueño. La puntuación media de ESS fue 6.12 ± 4.09 , presentando un tercio de las participantes somnolencia diurna. El promedio de score de sofocos fue de 0,57 (calculado como el número

total de sofocos por semana sobre el número de días). La presencia de sofocos se asoció con mala calidad de sueño y mayores puntuaciones de PSQI, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0128$).

La prevalencia de depresión fue del 38,67% ($n = 70$; IC 95% 31.5-46.2). El 64,3% ($n = 45$) presentaban una depresión leve, el 27,1% ($n = 19$) moderada y el 8,6% ($n = 6$) severa. Las mujeres con depresión tenían un mayor IMC ($26,4 \pm 4,5$ kg/m², $24,4 \pm 3,8$ kg/m², respectivamente, OR 1,1 IC 95%: 1.03-1.21), mayor prevalencia de tabaquismo (15 a 9% respectivamente, OR 3.09, IC 95% 1.2-7.5), y menor tiempo de menopausia (3,9 años versus 5 años, respectivamente, OR 0.88, IC 95% 0.79-0.988) con mayor score de sofocos (1,2 versus 0, respectivamente, OR 1.25, IC 95% 1.06- 1.473), siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión

Como datos objetivos, cerca de la mitad de nuestra población de mujeres posmenopáusicas presentan algún trastorno en la calidad de sueño, que es pasible de atención médica, teniendo un tercio consecuencias diurnas (somnolencia). Como dato subjetivo, la totalidad de las pacientes refieren insatisfacción del sueño. Si bien estos trastornos se relacionan probablemente con múltiples factores, encontramos que la presencia de sofocos se asoció con peor calidad de sueño. La depresión se asoció a múltiples factores, entre ellos a mayor score de sofocos, obesidad y tabaquismo.

Abstract

Introduction

The relationship between sleep disturbances and depression has been reported by several authors. However, there are few studies in Latin America that have evaluated the association between sleep disturbances, depression, and menopause. Due to the impact that these conditions have on health and since the menopause transition is a risk factor for these symptoms, we chose to evaluate sleep quality and the prevalence of depression in postmenopausal women.

Objective

The main objective was to assess the sleep quality in early postmenopausal women. We also determined the prevalence of depression in this population and its associated factors.

Materials and methods

This is an observational, cross-sectional study. Women who attended a medical appointment at our hospital and whose last menstruation period (LMP) was ≥ 1 and <10 years ago were included, over a period of 19 months. Women with difficulties in understanding the scales were excluded. Sleep quality was assessed by self-filling in the following scales: Pittsburgh

Sleep Quality Index (PSQI), Oviedo Sleep Questionnaire (COS) and Epworth Sleepiness Scale (ESS). Mood was assessed using the Beck Depression Inventory. Vasomotor symptoms (hot flashes) were assessed using the hot flash diary.

Results

179 postmenopausal women with a mean age of 54 years (± 5) were included.

The sleep quality by PSQI was 6.5 ± 1.3 , meaning 46.7% ($n = 84$) of the participants obtained a PSQI >5 , which suggests bad sleep quality that requires medical attention. The COS Global score was 17.57 ± 7.38 . All the patients included reported dissatisfaction with sleep quality. The mean ESS score was 6.12 ± 4.09 , with one third of the patients presenting daytime sleepiness. The mean score for hot flashes was 0.57. The presence of hot flashes was associated with poor sleep quality and higher PSQI scores, with a statistically significant difference ($p = 0.0128$). The prevalence of depression was 38.67% ($n = 70$; 95% CI 31.5-46.2). In this sample, 64.3% ($n = 45$) had mild depression, 27.1% ($n = 19$) moderate, and 8.6% ($n = 6$) severe. Women with depression had a higher BMI (26.4 ± 4.5 kg / m², 24.4 ± 3.8 kg / m², respectively, OR 1.1 95% CI: 1.03-1.21), higher prevalence of smoking (15 to 9% respectively, OR 3.09, 95% CI 1.2-7.5), and shorter time since menopause (3.9 years versus 5 years, respectively, OR 0.88, 95% CI 0.79-0.988) with a higher hot flash score (1.2 versus 0, respectively, OR 1.25, 95% CI 1.06-1.473), all these differences being statistically significant.

Conclusion

As objective data, about half of our postmenopausal women present some disorder in sleep quality, which in some cases requires medical attention, and in one third of the cases had daytime consequences. As a subjective data, all the patients present sleep dissatisfaction. Although these disorders are probably related to multiple factors, we found that the presence of hot flashes was associated with poorer sleep quality. Depression was associated with multiple factors, including a higher score for hot flashes, obesity, and smoking.

Introducción

La mala calidad del sueño, que se caracteriza por despertares nocturnos y/o sueño no reparador, suele comenzar en la transición a la menopausia y agravarse en la posmenopausia. Por su parte, la depresión es la segunda causa de discapacidad en los países desarrollados. La relación entre alteraciones del sueño y depresión ha sido reportada por varios autores. Las mujeres sufren episodios de depresión más frecuentes y prolongados que los hombres, existiendo una ventana de mayor vulnerabilidad durante la transición a la menopausia. Pocos estudios en Latinoamérica han evaluado la asociación entre alteraciones del sueño, depresión y menopausia. Debido al impacto que tienen estas alteraciones en la salud y siendo la menopausia una etapa de mayor riesgo, nos propusimos como objetivos evaluar la calidad de sueño y la prevalencia de depresión y su asociación con otros factores, en nuestra población de mujeres postmenopáusicas.

Objetivo

Evaluar la calidad de sueño en mujeres postmenopáusicas. Determinar la prevalencia de depresión en esta población y su asociación con otros factores

Materiales y métodos

Estudio observacional, de corte transversal. Se incluyeron mujeres cuya fecha de última menstruación (FUM) fue entre 1 y 10 años previos, que consultaron a la sección de Climaterio del Hospital Italiano de Buenos Aires, durante un periodo de 19 meses. Se excluyeron las mujeres con dificultades para comprender las escalas. La calidad de sueño se evaluó mediante el auto llenado de las siguientes escalas: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI), Cuestionario de sueño de Oviedo (COS) y Escala de Somnolencia de Epworth (ESS). El estado de ánimo se evaluó mediante el autollenado del Inventario de Depresión de Beck. Los síntomas vasomotores (sofocos) se evaluaron mediante el autollenado del diario de sofocos, que evalúa el score total de sofocos (promedio de frecuencia de sofocos leves, moderados, severos y nocturnos)

Resultados

Se incluyeron 179 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 54 años (± 5). Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. La p significativa fue $\leq 0,05$.

La evaluación de la calidad de sueño, evaluada por PSQI, dio una media de fue 6.5 ± 1.3 . El 46.7% ($n = 84$) de las participantes obtuvieron un PSQI > 5 , lo que sugiere alteración de sueño pasible de atención médica. La puntuación global de COS fue 17.57 ± 7.38 . Según este cuestionario, el 100% informó insatisfacción con el sueño. La puntuación media de ESS fue 6.12 ± 4.09 , presentando somnolencia diurna un tercio de las pacientes. El promedio de score de sofocos fue de 0,57 (calculado como el número total de sofocos por semana sobre el número de días). La presencia de sofocos se asoció con mala calidad de sueño y mayores puntuaciones de PSQI, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0128$). Respecto a la depresión, la prevalencia fue del 38,67% ($n = 70$; IC 95% 31.5-46.2). Según la escala de depresión de Beck, el 64,3% ($n = 45$) presentaban una depresión leve, el 27,1% ($n = 19$) moderada y el 8,6% ($n = 6$) severa. Cuando comparamos a las mujeres con depresión vs el grupo sin depresión, encontramos en el primero un mayor IMC ($26,4 \pm 4,5$ kg/m², $24,4 \pm 3,8$ kg/m², respectivamente, OR 1,1 IC 95%: 1.03-1.21), mayor prevalencia de tabaquismo (21,3%, 9% respectivamente, OR 3.09, IC 95% 1.2-7.5), menor tiempo de menopausia (3,9 años versus 5 años, respectivamente, OR 0.88, IC 95% 0.79-0.988) y mayor score de sofocos (1,2 versus 0, respectivamente, OR 1.25, IC 95% 1.06- 1.473), siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 1: Datos de las características de la población estudiada

Edad	54,6±4,4
Nro hijos	2±1
Peso	65,1±10,7
Talla	1,6±0,1
IMC	25,2±4
Años de menopausia	4,9±2,9
Frecuencia semanal de sofocos	3,2±3
PSQI global	6,90±4,4
COS	17,57±7,38
ESS	6,12±4,09
Relacion estable (n/%)	162 (83,1)
Residencia en área urbana (n/%)	194 (99,5)
Trabajo actual (n/%)	160 (82,1)
Tabaquistas (n/%)	33 (16,9)
Actividad física (n/%)	140 (71,7)
Obesidad (IMC ≥30 kg/mts2)	19 (9,7)
HTA (n/%)	46 (23,6)
Dislipemia (n/%)	68 (34,9)
Disfunción tiroidea (n/%)	51 (26,2)
Benzodiacepinas para dormir (n/%)	28 (14,3)
Melatonina 3mg o más para dormir (n/%)	5 (2,5)
Antidepresivos con efectos hipnótico (n/%)	8 (4,1)
Tratamiento con antidepresivos (n/%)	20 (10,2)
THM (n/%)	22 (11,2)

IMC: Índice de Masa Corporal; **PSQI:** Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh; **COS:** Cuestionario de sueño de Oviedo; **ESS:** Escala de Somnolencia de Epworth; **HTA:** Hipertension arterial; **THM:** Terapia Hormonal de la Menopausia.

Tabla 2: Datos de los cuestionarios de calidad de sueño

Cuestionarios relacionados con calidad y trastornos del sueño	< 5 años de menopausia		≥5 años de menopausia		P
	n	%	n	%	P
Satisfacción con el sueño (COS#1) < 3	122	62.9	72	37.1	0.59
Insomnio por CIE 10 (COS)	24	12.3	6	3.1	0.02
Insomnio por DSM IV(COS)	5	2.6	2	1	0.48
Hipersomnia (COS)	122	5.34	73	16.9	0.07
ESS > 10	65	33.3	8	4.1	0.13
BDIII	120	10.6	72	8.94	0.22
PSQI > 5	58	29.7	33	16.9	0.43
Ronquidos (PSQI pregunta # 10 A)	43	22.1	25	12.8	0.99
Pausa respiratoria (PSQI pregunta #10B)	15	7.6	11	5.7	0.26
Movimientos de piernas (PSQI pregunta # 10C)	28	14.4	14	7.1	0.54
Horas de sueño (PSQI)	122	6.50	71	6.39	0.55

Tabla 3: Datos del Inventario de Depresión de Beck

	Sin depresión n=109	Con depresión n=70	OR (IC95)	p
Edad, media (DS)	54.8 (4.8)	52.8 (5)	0.919 (0.86-0.979)	0.0078
BMI media (DS)	24.4 (3.8)	26.4 (4.5)	1.1 (1.03-1.21)	0.0023
TBQ	9 (8.11)	15 (21.3)	3.09 (1.2-7.5)	0.010
Medicación antidepresiva	11 (9.91)	11 (15.7)	1.69 (0.69-4.15)	0.244
Años menop, media (DS)	5 (3)	3.9 (2.9)	0.88 (0.79-0.988)	0.0288
Score sofoco	0 (0-2,4)	1.2 (0- 4.2)	1.25 (1.06- 1.473)	0.0058

Conclusión

Como datos objetivos, cerca de la mitad de nuestra población presenta un trastorno en la calidad de sueño, que es pasible de atención médica, teniendo un tercio consecuencias diurnas (somnolencia). Como dato subjetivo, la totalidad de las pacientes refieren insatisfacción del sueño de algún tipo. Si bien estos trastornos se relacionan probablemente con múltiples factores, encontramos que la presencia de sofocos se asoció con peor calidad de sueño. Respecto a la depresión, encontramos que la misma se asocia a múltiples factores, entre ellos a mayor **score de** sofocos, obesidad y tabaquismo. Es de interés de nuestro grupo abrir una nueva línea de investigación con el fin de relacionar trastornos de sueño y depresión. El hecho de reconocer a este grupo de pacientes con mayor vulnerabilidad a estos trastornos, nos permite establecer medidas preventivas con el fin de mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones a futuro en este periodo de la vida.

Referencias

1. Kryger M, Roth T, Dement W. and col. Elsevier Inc, Expert consultbook.com. Principles and practice de sleep medicine. Sixth Edition. 2017. Elsevier. Cap 159.
 2. Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas* 2011; 68:224-32.
 3. Reed SD, Newton K, La Croix A, Grothaus L, Ehrlich K. Night sweats, sleep disturbance, and depression associated with diminished libido in late menopausal transition and early postmenopause: baseline data from the Herbal Alternatives for menopause Trial (HALT): *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:593-597.
 4. Soules MR Sherman S, Parrot E, Rebar R, Santoro N, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW) *Fertil Steril* 2001; 76:874-878).
 5. National Institutes of Health State-of-the Science Conference Statement 5. Management of menopause related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003-13
 6. Blumel J, Cano A, Holguin E, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012 May; 359-66.
 7. Joffe H, Soares CN, Thurston RC, White DP, Cohen LS, Hall Je. Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms. *Menopause.* 2009; 16:671-9.
-
- **Dra. Susana Pilnik:** Médica Ginecóloga, Especialista en Endocrinología Ginecológica y reproductiva, Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología. Médica de la sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital italiano de Buenos Aires
 - **Dra. María Alejandra Belardo:** Médica Ginecóloga, Especialista en Endocrinología Ginecológica y reproductiva, Magister en Psicoimmunoneuroendocrinología. Jefa de la sección de Endocrinología Ginecológica y Jefa de la Sección Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires
 - **Dra. Agustina Starvaggi:** Médica Ginecóloga, Especialista en Endocrinología Ginecológica y reproductiva, Médica de la sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital italiano de Buenos Aires
 - **Dra. Rocio Glassman:** Médica Tocoginecóloga. Ex becaria de la sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital italiano de Buenos Aires
 - **Dra. Aura Gonzalez Yamil:** Médica Tocoginecóloga. Especialista en Endocrinología Ginecológica y reproductiva. Médica de la sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital italiano de Buenos Aires

Lesiones Intraepiteliales del Cuello Uterino. Seguimiento durante 20 Años de Pacientes Tratadas con Radiofrecuencia

Autores:

Toziano M, Castaño R, Lewin A, González Pereira S, Bianchi F, Ramilo T

Introducción

La mortalidad por cáncer de cuello uterino en nuestro país mantiene cifras alarmantes, sin disminuir su incidencia en los últimos 40 años. Considerando la edad de aparición del mismo y especialmente la observación de lesiones preinvasoras (CIN 2 y CIN 3) en mujeres en edad fértil, se explica la necesidad de evaluar las distintas posibilidades terapéuticas menos agresivas que el histórico cono quirúrgico.

Debe tenerse en cuenta que uno de los requisitos de la conización cervical es alcanzar el orificio cervical interno, lo que dificulta la estabilidad de un posterior embarazo y obliga muchas veces a realizar un cerclaje para evitar la pérdida del mismo. La contemplación del deseo de paridad posterior en pacientes jóvenes, llevó a emplear tratamientos “en menos” del tradicional cono quirúrgico, buscando reducir las complicaciones obstétricas del mismo.

En los años 80 se propusieron diferentes técnicas para el tratamiento del CIN a fin de conservar la funcionalidad del cuello uterino, como la criocirugía y el láser, pero los resultados no fueron del todo satisfactorios debido a mayores tasas de recidiva y a la imposibilidad de evaluar la anatomía patológica de la pieza quirúrgica (1).

Desde la década de los años 90 comenzó a utilizarse el LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) o procedimiento de escisión electroquirúrgica por medio de asa para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales.

El método se basa en la utilización de una fuente emisora de radiofrecuencia, cuya potencia puede ser regulada manualmente. La escisión del epitelio cervical anormal con asa diatérmica se inició en Francia, con Cartier y Coupez en 1981, quienes utilizaban asas pequeñas para remover en sucesivos pasajes el tejido cervical anormal para estudio histológico, incorporadas a un equipo de electrobisturí (2). Posteriormente, Prendeville, Cullimore y Norman desarrollaron asas de mayor tamaño que se acoplaban a modernos generadores de electrocirugía permitiendo la remoción de toda la zona de transformación cervical en una sola pieza, proceso conocido como LLETZ (large loop excision of the transformation zone), intentando reemplazar la conización cervical (3).

A principios de los 90, la técnica LLETZ adquirió amplia aprobación en la mayor parte de la comunidad colposcópica y sus ventajas sobre los métodos destructivos fueron descritas por varios autores. Si bien los resultados obtenidos fueron muy buenos, permitiendo además el diagnóstico de microcarcinomas no sospechados con la metodología clásica (citología, colposcopia y biopsia), presentaba el inconveniente de la extirpación innecesaria de grandes áreas de tejido sano, en especial el estroma cervical. Con posterioridad se diseñaron en Estados Unidos asas de pequeño tamaño, de tal forma que las resecciones cervicales puedan adecuarse a cada caso en particular luego del examen colposcópico (4)(5).

El objetivo de este estudio es analizar nuestra experiencia en el tratamiento con radiofrecuencia de pacientes con CIN 2 y 3 en la División Ginecología del Hospital Naval Pedro Mallo en un período de 20 años, con un seguimiento mínimo de 3 años. Se compararon los resultados de la biopsia original y la pieza del LEEP, márgenes exo y endocervicales, índice de persistencia y recidiva, complicaciones del método y resultados obstétricos posteriores. Estos datos se compararon con la bibliografía internacional.

Material y Métodos

De un total de 493 pacientes con biopsia original de CIN 2 y CIN 3, atendidas en el Hospital Naval Cirujano Mayor Pedro Mallo, entre enero de 1993 y diciembre de 2013, se analizan 357 pacientes tratadas con LEEP (radiofrecuencia). Se excluyen de esta evaluación las 136 pacientes restantes que han sido tratadas mediante conización con bisturí.

Del total de mujeres sometidas a esta terapéutica, se perdieron de su seguimiento 20 pacientes. El grupo finalmente estudiado se divide en 203 pacientes con CIN 2 y 134 con CIN 3, según la biopsia cervical inicial obtenida bajo control colposcópico, completando un total de 337 casos.

La edad de las pacientes osciló entre los 16 y 76 años, con una media de 31 años.

Como tratamiento primario se efectuó resección amplia con LEEP en 318 pacientes y conización cervical con LEEP en 19, según criterios de selección.

Se define como resección amplia con LEEP la resección de la zona de transformación y de la lesión en su totalidad, con un margen de seguridad no menor a 5 mm. Esta práctica se efectúa en forma ambulatoria, en un ambiente quirúrgico, con anestesia local.

La conización cervical con LEEP fue realizada con anestesia general o raquídea, utilizando las asas diseñadas por los Dres. Elizalde (12 casos) y Focaccia (5 casos), o bien la microaguja (2 casos).

Criterios de selección de pacientes para resección amplia con LEEP

- Paciente con deseos de paridad.
- Posibilidad de seguimiento.
- Lesión con extensión en superficie igual o menor a dos cuadrantes.
- Zona de transformación totalmente visible.
- Ausencia de sospecha de microinvasión
- Ausencia de sospecha de lesión de estirpe glandular.
- Lesión con penetración en el conducto endocervical menor a 8 mm.
- Conducto endocervical negativo para SIL evaluado por legrado endocervical y/o Cytobrush.
- Paciente no embarazada.
- Ausencia de marcapaso cardíaco

Equipamiento empleado

El generador de electrocirugía utilizado es el modelo Cooper Surgical 6000 reemplazado en 2003 por el modelo 1000 de igual marca (**Figura 1**). Los operadores siempre fueron los mismos durante todo el estudio. Consiste en un equipo de radiofrecuencia de 100 watts y 550 kHz de frecuencia de operación, voltaje: 2.500 volts, utilizado en forma de blend, con diferentes porcentajes de corte y coagulación o hemostasia (4)(5).



Figura 1. Equipo de radiofrecuencia.

Utilizamos la siguiente potencia: blend 38 watts para corte y 50 watts para coagulación. En asas más pequeñas la potencia empleada es menor, disminuyendo de esta manera el daño térmico.

En los procedimientos con anestesia local (**Figura 2**) utilizamos la jeringa de Carpule con aguja de Potocki infiltrando las horas 12, 6, 3 y 9 (4).

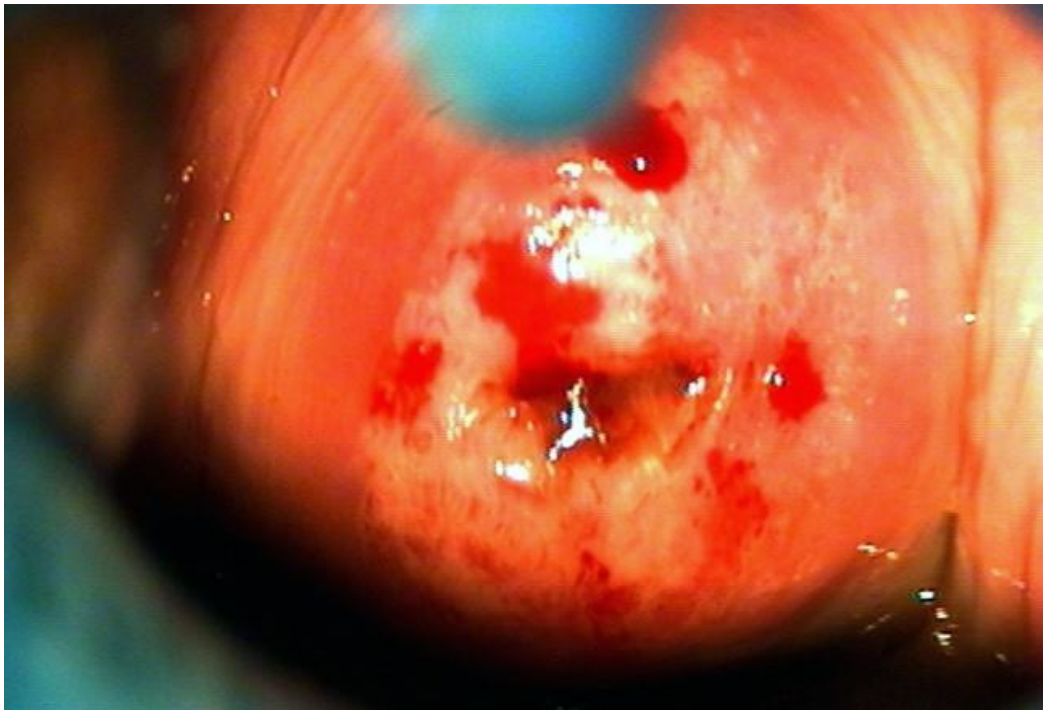


Figura 2. Cuello uterino tras la aplicación de la anestesia en horas 12, 3, 6 y 9.

La selección del asa a utilizar depende del tamaño del área a escindir. Se emplearon asas para conización cervical, con un diámetro variable de 25 a 35 mm, como las de Elizalde (**Figura 3**) y Focaccia (**Figura 4**), microaguja (**Figura 5**) y asas para resección amplia, desde 2,5 cm x 1 cm hasta 1 x 1 cm de profundidad (4)(5)(6)(7) (**Figura 6**).

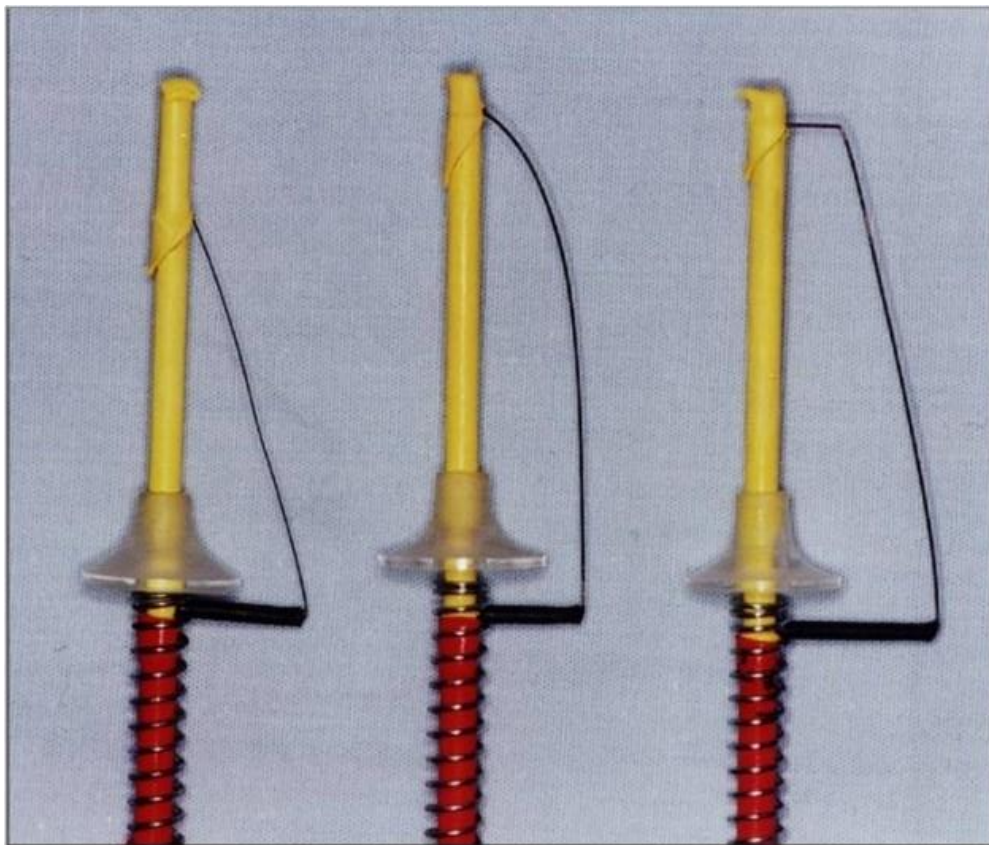


Figura 3. Asas de Elizalde para conización cervical con LEEP.

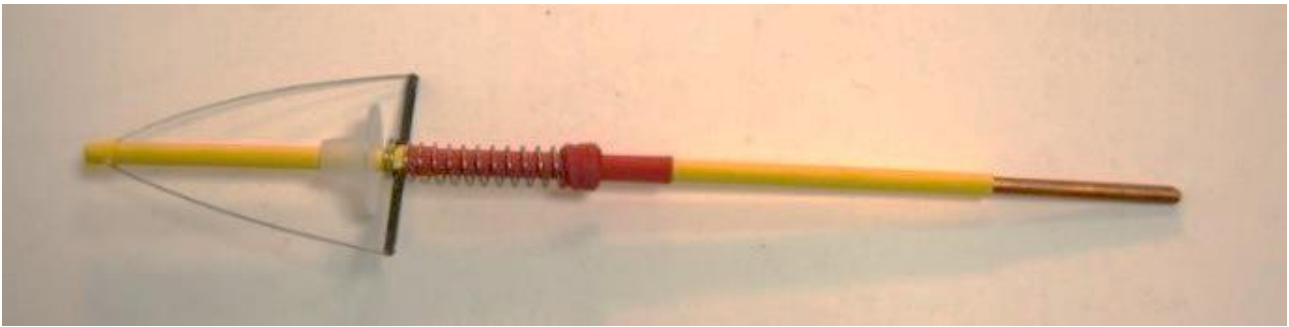


Figura 4. Asa de Focaccia para cono LEEP.



Figura 5. Microaguja.



Figura 6. Asas semicirculares y asas cuadradas para resección amplia con LEEP.

Técnicas de resección con radiofrecuencia en cuello uterino

Las técnicas utilizadas en 318 pacientes, de acuerdo a la topografía de la lesión, fueron las siguientes (4)(5)(7)(8)

- Resección central de la zona de transformación, en lesiones centrales cuya penetración al canal endocervical no supere los 0,8 cm. (**Figura 7**).
- Resección de labios anterior y posterior (**Figura 8**).
- Resección central más resección anterior y/o posterior, para el tratamiento de lesiones extensas superiores a los 2 cm de diámetro (**Figura 9**).



Figura 7. Resección central.



Figura 8. Resección de labios posterior y anterior.

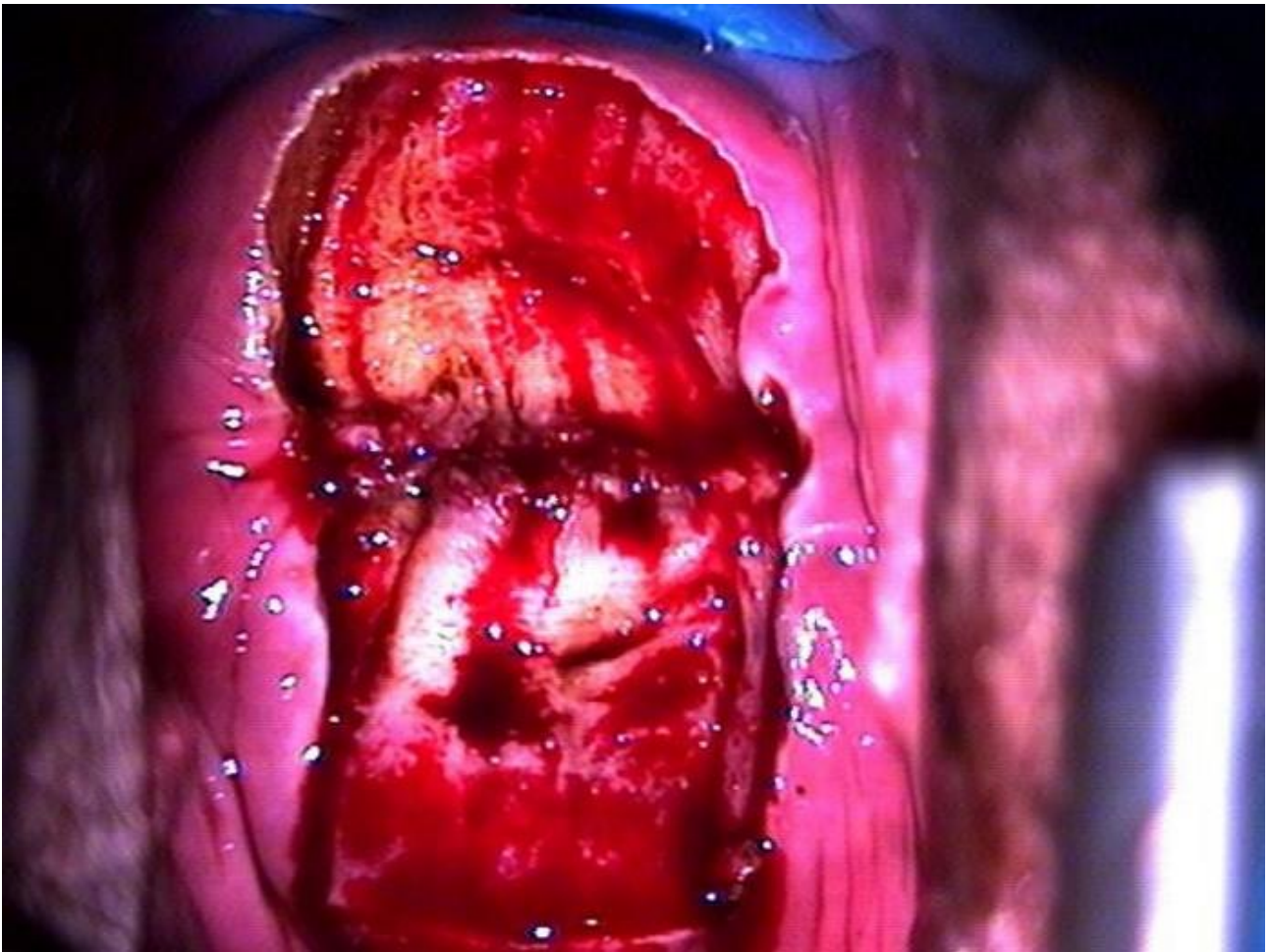


Figura 9. Resección A-B-C.

En 19 pacientes, que no cumplieron con los criterios de selección, se efectuó conización cervical con LEEP (cono LEEP) **(Figuras 10 y 11)** (4)(6)(7)(9).

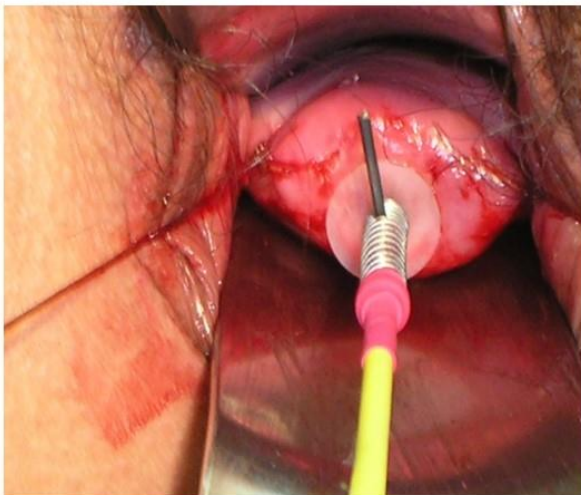


Figura 10. Asa de Elizalde.



Figura 11. Asa de Focaccia.

La pieza se marca en las horas 12 y 6, colocada sobre un cartón, en la resección amplia, y en hora 12 con un punto en la pieza de conización, para facilitar la orientación al patólogo **(Figura 12)**.

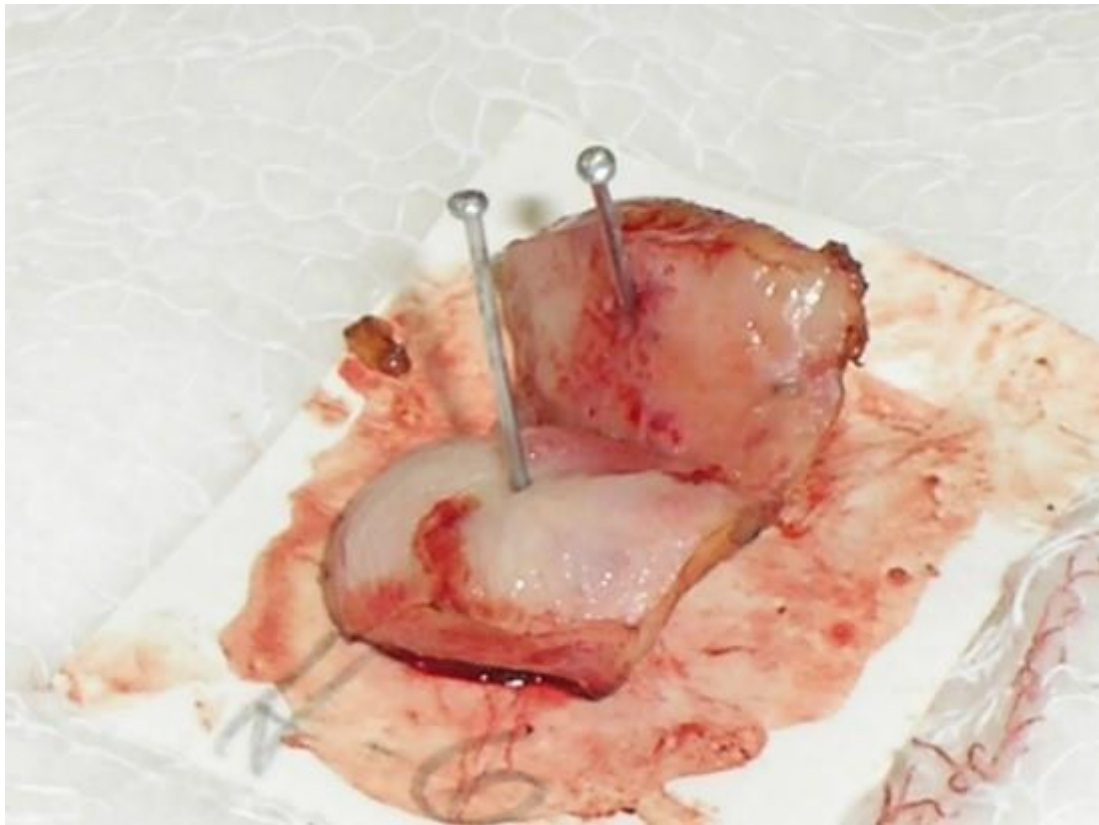


Figura 12. Preparación de la pieza de resección con LEEP.

Hasta el año 2008 realizábamos una nueva resección cuando los márgenes se encontraban comprometidos. Desde ese año, sólo reintervenimos a la paciente cuando el margen comprometido era el endocervical, efectuando un nuevo LEEP o cono quirúrgico, según la comodidad del operador y la factibilidad técnica (4).

En cuanto al postoperatorio, indicamos óvulos con finalidad bactericida a partir de la primera semana y hasta completar 7 a 15 días. Realizamos el primer control al mes del procedimiento (**Figura 13**), indicando durante ese período abstinencia sexual y contraindicando el empleo de tampones, duchas vaginales o baños de inmersión.



Figura 13. Reepitelización cervical post resección amplia con LEEP, al mes de efectuado el tratamiento.

Resultados

De las 337 pacientes analizadas en este estudio, 203 realizaron su tratamiento con diagnóstico inicial de CIN 2 (60,23%) y 134 con CIN 3 (39,76%), obtenido mediante la biopsia cervical dirigida bajo control colposcópico.

Del análisis de las 318 pacientes tratadas con resección amplia con LEEP (94,36%) y las 19 con cono LEEP (5,63%), surgen los siguientes resultados.

Concordancia anatomopatológica entre la biopsia dirigida y la resección con radiofrecuencia

De las 318 pacientes a las cuales se realizó resección amplia con LEEP, 199 poseían biopsia colposcópica previa con diagnóstico de CIN 2 (62,57%) y 119 con diagnóstico de CIN 3 (37,42%). Al realizar el estudio histopatológico de las piezas de LEEP con biopsia previa de CIN 2, en 71 hubo menor lesión (35,67%), en 83 igual lesión (41,70%) y en 45 mayor lesión (22,61%). En todos los casos en los que se encontró mayor lesión, la misma resultó ser CIN 3 y las pacientes no requirieron tratamiento posterior por poseer la pieza margen quirúrgico sano.

De las 119 pacientes con CIN 3 a las que se realizó tratamiento con LEEP, se registraron 44 casos de menor lesión (36,97%), 71 de igual lesión (59,66%) y 4 casos de mayor lesión (3,36%). La anatomía patológica de las pacientes en las que se encontró mayor lesión reveló 3 casos de carcinoma microinvasor y uno de AdenoCIS; este grupo de pacientes recibió tratamiento quirúrgico posterior con operación de Piver II en 3 casos y anexohisterectomía total en el AdenoCIS (**cuadro 1**).

En las 19 pacientes conizadas por LEEP, el diagnóstico original por biopsia colposcópica fue CIN 2 en 4 pacientes (21,05%) y CIN 3 en 15 (78,94%). De las 4 con CIN 2, el informe histopatológico de la pieza fue de menor lesión en una de ellas y de mayor lesión en 3. En todas las pacientes con mayor lesión se encontró CIN 3 y por ser el cono suficiente no se precisó reintervención quirúrgica.

Anatomía de biopsia dirigida	Anatomía de la pieza de resección amplia con LEEP		
	Menor lesión	Igual lesión	Mayor lesión
CIN 2 (n: 199)	71 (35.67%)	83 (41.70%)	45 (22.61%) <i>CIN3</i>
CIN 3 (n: 119)	44 (36.97%)	71 (59.66%)	4 (3.36%) <i>3 carcinomas microinvasores, 1 AdenoCIS</i>
Total (n: 318)	115 (36.16%)	154 (48.42%)	49 (15.40%)

Cuadro 1. Comparación anatomopatológica entre biopsia bajo control colposcópico y tratamiento con resección amplia con LEEP

De las 15 pacientes con diagnóstico primario de CIN 3, 2 presentaron menor lesión (13,33%), 10 igual lesión (66,66%) y 3 mayor lesión (20%). En el grupo de pacientes en las que se halló lesión mayor, un caso correspondió a carcinoma microinvasor estadio IA1 y dos a estadios IA2. El tratamiento posterior de estas pacientes fue la operación de Piver II, en dos casos, y Wertheim Meigs, en uno (**cuadro 2**).

Anatomía de biopsia dirigida	Anatomía de Pieza de cono -LEEP		
	Menor lesión	Igual lesión	Mayor lesión
CIN 2 (n: 4)	1 (25%)	- (0%)	3 (75%) <i>CIN3</i>
CIN 3 (n: 15)	2 (13.33%)	10 (66.66%)	3 (20%) <i>Carcinoma microinvasor</i>
Total (n: 19)	3 (15.78%)	10 (52.63%)	6 (31.57%)

Cuadro 2. Comparación anatomopatológica entre biopsia bajo control colposcópico y conización con LEEP.

Evaluación de los márgenes

Al realizar el análisis de los márgenes quirúrgicos de las piezas obtenidas en las 318 pacientes tratadas con resección amplia con LEEP, se observaron márgenes negativos en 253 (79,55%). Las 65 pacientes restantes (20,44%) mostraron compromiso de los márgenes: endocervical en 27, exocervical en 32 y ambos márgenes comprometidos en 6 (**cuadro 3**).

	Compromiso endocervical	Compromiso exocervical (lateral)	Compromiso endo y exocervical
Margen positivo (n: 65)	27 (41.53%)	32 (49.23%)	6 (9.23%)

Cuadro 3. Evaluación los márgenes endo y exocervicales en piezas de resección amplia con LEEP.

En cuanto al tratamiento posterior, en las 27 pacientes con compromiso endocervical se practicó una nueva resección, obteniéndose margen sano en todos los casos. De las 32 con margen exocervical comprometido, en 29 casos no se realizó tratamiento posterior puesto que colposcópicamente se consideró tratada con la electrofulguración de los bordes, mientras que en los 3 restantes se hizo una nueva resección, en los 3 casos con márgenes

sanos. Las 6 pacientes con ambos márgenes comprometidos se trataron con una nueva resección, lográndose margen sano en las 6 pacientes.

En el grupo de las 19 pacientes tratadas con cono-LEEP, se hallaron 16 piezas con márgenes negativos (84,21%). De las 3 anatomías restantes, 2 presentaron márgenes laterales comprometidos y una, compromiso de los márgenes endo y exocervical (**cuadro 4**).

	Compromiso endocervical	Compromiso exocervical (lateral)	Compromiso endo y exocervical
Margen positivo	-	2 (66.66%)	1 (33.33%)
(n: 3)			

Cuadro 4. Evaluación los márgenes endo y exocervicales en piezas de cono LEEP.

Cinco del total de pacientes conizadas fueron histerectomizadas posteriormente; las tres mencionadas anteriormente por compromiso de sus márgenes, teniendo en cuenta que la paciente con compromiso endo y exocervical presentaba una microinvasión. Otras dos pacientes fueron histerectomizadas luego del cono también por microinvasión en el estudio anatomopatológico, sin tener en cuenta en estos casos el margen negativo.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes fueron hemorragia leve durante la caída de la escara, hecho que ocurre a la semana de efectuado el tratamiento, mareos por la anestesia local y flujo ligeramente maloliente en aquellas pacientes que no realizaron tratamiento local posterior mediante óvulos. Dos pacientes tratadas con resección amplia con LEEP presentaron hemorragia moderada pasadas las 2 semanas de tratamiento, a los 15 y 20 días, requiriendo la primera sutura de cuello en hora 12. Una paciente tratada con cono LEEP con microaguja consultó a la guardia por sangrado a los 41 días del procedimiento. No se observó estenosis cervical en las pacientes estudiadas y ninguna de ellas requirió reinternación por complicaciones derivadas de su tratamiento.

Seguimiento

Al mes del tratamiento citamos a las pacientes para un primer control, lográndose la reepitelización cervical esperada y apta para la primera citología y colposcopia post tratamiento a los 4 meses de efectuado el tratamiento (**Figura 14**).



Figura 14. Reepitelización cervical post LEEP a los 4 meses del tratamiento.

Con un seguimiento mínimo de 3 años y con un máximo de 20 años, se observó persistencia de lesión de alto grado de malignidad, es decir confirmación de lesión antes de cumplirse el año del tratamiento, en 4 pacientes (1,18%). La misma apareció entre 3 y 12 meses posteriores al tratamiento primario con resección amplia con LEEP (media 8 meses). Se encontraron 3 casos de CIN 3 y uno de CIN 2; todos ellos fueron tratados con nueva resección amplia con LEEP (**cuadro 5**).

	Tratamiento primario	Biopsia de la persistencia	Tiempo de aparición (meses) luego del tratamiento primario
Caso 1	Resección amplia con LEEP	CIN 3	3
Caso2	Resección amplia con LEEP	CIN 3	6
Caso 3	Resección amplia con LEEP	CIN 2	9
Caso 4	Resección amplia con LEEP	CIN 3	12

Cuadro 5. Persistencia de lesión.

La recidiva, es decir, reaparición de lesión de alto grado más allá del año de tratamiento, se observó en 5 pacientes (1,48%) originalmente tratadas con resección amplia con LEEP. La misma se detectó entre los 26 a 140 meses del tratamiento primario (media 69 meses). La recidiva correspondió a CIN 2 en dos casos y a CIN 3 en tres; el tratamiento posterior que recibieron las pacientes fue la resección amplia con LEEP en 4 casos y el cono quirúrgico en uno (**cuadro 6**).

No se observaron persistencias ni recurrencias en el grupo de pacientes tratadas con cono LEEP.

	Tratamiento primario	Biopsia de la persistencia	Tiempo de aparición (meses) luego del tratamiento primario
Caso 1	Resección amplia con LEEP	CIN 3	26
Caso 2	Resección amplia con LEEP	CIN 3	32
Caso 3	Resección amplia con LEEP	CIN 2	55
Caso 4	Resección amplia con LEEP	CIN 3	93
Caso 5	Resección amplia con LEEP	CIN 2	140

Cuadro 6. Recidiva de lesión.

Del total de las pacientes estudiadas, 27 lograron embarazos posteriores al tratamiento. Dos de las pacientes tratadas con cono-LEEP lograron embarazo luego del procedimiento, culminando el mismo en parto en un caso y en cesárea de causa obstétrica en el otro. Se registraron 2 abortos ocurridos 2 y 4 años luego del tratamiento con resección amplia con LEEP. De las 23 pacientes restantes, 13 lograron finalizar el embarazo mediante parto normal (en dos fue necesario realizar cerclaje previo) y 10 por cesárea, todas por causa obstétrica (**cuadro 7**).

	Embarazos	Aborto	Parto	Cesárea
Cono-LEEP (n 19)	2	-	1 (50%)	1 (50%)
Resección amplia con LEEP (n: 318)	25	2 (8%)	13 (52%)	10 (40%)

Cuadro 7. Resultados obstétricos.

Once de los 13 partos ocurrieron en embarazos de término (pasadas las 37 semanas de gestación) exceptuando dos casos; uno de ellos a las 27 semanas a raíz de un feto muerto y el otro a las 31 semanas por trabajo de parto pretérmino (el tratamiento primario de estas dos pacientes fue la resección amplia con LEEP). Es importante destacar que no se observaron complicaciones en el trabajo de parto por las modificaciones cervicales del LEEP.

Discusión

A partir de la revisión de Bethesda en 1988, donde para la citología del cuello uterino se clasificó a las lesiones cervicales como de bajo grado (L-SIL, LIE BG) y de alto grado (H-SIL, LIE AG) (10), fueron formalizándose diversas modalidades de tratamiento para estas dos entidades. Desde este punto de vista, las lesiones intraepiteliales de alto de grado no plantean mayores dudas, requiriendo siempre tratamiento. La displasia intensa y el carcinoma in situ del cuello uterino, actualmente denominados CIN 3, fueron tratados mediante décadas mediante conización cervical, con resultados satisfactorios y baja recidiva o progresión de enfermedad (menor al 6%). A partir de la década del 80, en condiciones determinadas, en las pacientes que presentan CIN 2 y CIN 3 comienzan a utilizarse técnicas más conservadoras, entre ellas el LEEP.

En los centros de colposcopia más destacados de la ciudad de Buenos Aires, la frecuencia de CIN 3 es del 5,4 por mil (0,54%), y si consideramos al CIN 2 y al CIN 3 en conjunto, la cifra asciende a 12 por mil (1,22%) (11).

Los primeros intentos para demostrar la eficacia del LEEP en nuestro medio se remontan a finales de la década de los ochentas, Guglielminetti y colaboradores realizaron resección con asa diatérmica a 10 pacientes portadoras de CIN 3 y luego les practicaron cono quirúrgico para verificar la presencia o no de lesión remanente, hallando CIN 3 sólo en 2 de las 10 pacientes. Las lesiones originales que presentaban eran extensas, lo que llevó más adelante a establecer los criterios para seleccionar las pacientes que podrían someterse a un tratamiento más conservador (12)(13).

Orbo y colaboradores reportaron un 17,4% de márgenes comprometidos al analizar las piezas de 459 mujeres tratadas por H-SIL, aunque no consideraron el margen libre como factor pronóstico para recurrencia (14). Por el contrario, Gardeil y colaboradores hallaron una estrecha relación entre la positividad de los márgenes y el riesgo de recurrencia, tras haber tratado 225 pacientes portadoras de CIN 3 con LEEP. La resección fue insuficiente en el 48,2%, con un hallazgo de CIN 3 en el margen endocervical en el 34,9% (15). Para Mitchell y Hocking, la recurrencia está relacionada con la edad y el grado de anormalidad de la biopsia original: CIN 2 o CIN 3 (16).

En nuestra experiencia, publicamos en 1998, 312 pacientes con H-SIL; 148 tratadas con resección amplia con LEEP por cumplir con los criterios de selección (conducto endocervical negativo, lesión menor a dos cuadrantes y posibilidad de seguimiento) y en 164 restante cono quirúrgico. En el análisis de las piezas operatorias, en 30 tratadas con LEEP y en 9 conizadas se encontraron márgenes insuficientes, concluyendo que el tratamiento del H-SIL puede realizarse en forma satisfactoria mediante resección amplia con LEEP. En casos especiales de persistencia o recidiva esta conducta también es practicable (8). Las pacientes que presentan márgenes insuficientes luego del tratamiento con LEEP o cono pueden volver a tratarse para descartar presencia de enfermedad residual y mantener una conducta expectante en pacientes seleccionadas. No encontramos patología remanente en 22 de las 30 pacientes originalmente tratadas con LEEP y que fueron sometidas a otra resección amplia, probablemente gracias a la modalidad de coagular el lecho quirúrgico. No sólo se controla el sangrado que pudiera quedar al finalizar la resección, sino que se coagulan todos los márgenes y el lecho, tallándose el cuello y verificando la ausencia de lesión apenas finalizada la resección.

En el año 2005, Mossa Mohamed y colaboradores presentaron una comparación retrospectiva entre el LLETZ (traducción del inglés como resección de la zona de transformación) realizado

con la técnica convencional (denominado LLETZ) y el realizado utilizando la técnica "top-hat" (denominado THLLETZ). En la técnica top-hat, la zona de transformación se reseca con dos pasadas separadas con electrodo de asa. La primera de ellas es una escisión exocervical superficial, y la segunda es más profunda, obteniendo una muestra endocervical. El estudio incluyó 513 pacientes con CIN a las que se les realizó LLETZ. La elección del tipo de resección dependió de los colposcopistas que efectuaron el procedimiento, quienes en general se hallaban familiarizados con una u otra técnica exclusivamente. Se realizó citología y colposcopia a los 4-6 meses del procedimiento. Se observó que, comparado con el LLETZ, el THLLETZ remueve más tejido cervical pero no presenta menor incidencia de márgenes endocervicales comprometidos y se asocia a una significativa mayor incidencia de inconvenientes en el seguimiento citológico y colposcópico, por lo que los autores concluyeron que no se justifica la realización de LLETZ con la técnica top-hat de manera rutinaria (17).

Algunos operadores de radiofrecuencia se preguntan si el LEEP tiene aplicación en inmunosuprimidas, aun cuando no existen contraindicaciones formales para su uso en este tipo de pacientes. En el 2006, Kietpeerakool y colaboradores presentan 60 pacientes HIV + con diagnóstico de SIL de alto y bajo grado tratadas con LEEP sin observar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al compromiso de los márgenes y a las complicaciones postoperatorias, demostrando que este método puede efectuarse de manera segura y efectiva en pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (18).

En los últimos años han proliferado los trabajos que comparan los resultados logrados en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado en cuello uterino, entre el cono quirúrgico y el LEEP (20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27). Aquellos autores que pregonan la confiabilidad de este último, resaltan que permite una adecuada evaluación histológica, tiene menor sangrado promedio y puede hacerse en forma ambulatoria y más rápido, obviando los gastos de internación y anestesia. Por el contrario, los detractores del método, argumentan que todavía falta experiencia por probable insuficiente resección de las lesiones respecto al cono clásico, y el efecto térmico producido en los márgenes de la lesión (28)(29)(30)(31)(32).

Las técnicas conservadoras para el tratamiento del SIL de alto grado han logrado una aceptación progresiva en los distintos centros. Como vemos, ya no es el cono quirúrgico la única propuesta terapéutica, siendo desplazado en numerosas oportunidades por distintas técnicas menos agresivas, en general aplicadas a pacientes jóvenes con deseos de paridad, con lesiones no mayores a dos cuadrantes y posibilidad de ser controladas citológica y colposcópicamente (4).

La mayoría de las publicaciones que comparan el LEEP con el cono quirúrgico, resaltan los efectos del costo-beneficio del primero. Oyesanya, por ejemplo, analizó 86 pacientes con CIN, de las cuales 43 fueron sometidas a un cono quirúrgico con anestesia general y otro tanto a resección con LEEP, con anestesia local, ambos grupos con edades y paridades semejantes. Concluye que el LEEP fue significativamente más rápido y con un sangrado casi insignificante (20). Las mismas conclusiones fueron publicadas por Baldoni y colaboradores (21).

Resultados similares son a los que arribó Girardi, en Austria, en 99 pacientes tratadas en forma randomizada con cono quirúrgico y LEEP (23).

Hay pocos estudios comparativos entre las diferentes variantes de conización, y si bien, muchos trabajos compararon al LEEP en forma favorable con respecto a al láser, pocos autores se han preocupado por comparar prospectivamente las tres técnicas. De este modo, en 1993, Mathevet, Dargent y Roy, en Lyon publicaron un trabajo comparando las tres técnicas en forma randomizada y prospectiva abarcando 110 pacientes con diagnóstico de CIN I-II con

unión escamo-columnar no visible y CIN III. Treinta y siete pacientes fueron sometidas a conización con bisturí, 37 fueron tratadas con láser y 36 con LEEP. Estos autores concluyen en que el tiempo quirúrgico para el grupo LEEP fue significativamente menor que para los otros dos grupos, el tamaño de la pieza obtenida fue menor en el grupo LEEP y láser que en el grupo bisturí, existieron mayores dificultades para la evaluación de la pieza y sus márgenes por el patólogo debido a la coagulación inducida por el LEEP y el láser, el número de complicaciones postoperatorias fueron similar, con 2 episodios de sangrado en cada uno de los 3 grupos y evaluando el cérvix a los dos meses, la unión escamo-columnar no pudo ser visualizada en el 50% de los casos tratados con bisturí frío, 20% de los tratados con láser y 19% de los tratados con LEEP. Todo esto sugiere que, la conización láser, es relativamente costosa, requiriendo un equipamiento sofisticado, con significativo consumo de tiempo quirúrgico, y alto índice de alteraciones tisulares que dificultan su interpretación anatomopatológica. Por otro lado, la elección entre el bisturí y el LEEP parecería ser más dificultosa. La técnica clásica, provee de una adecuada muestra para su evaluación histológica (incluidos los márgenes), mientras que el LEEP, si bien es técnicamente más fácil y consume menos tiempo, encontraría su principal limitación en la electrocauterización producida en los bordes de la pieza, en algunos casos y que acarrea problemas con el patólogo (19).

La visualización en el seguimiento de la unión escamo-columnar, mencionada por Dargent y colaboradores, también fue tomada en cuenta por Crompton en 80 pacientes con CIN III tratadas con amplia resección de la zona de transformación (24), y por Saidi en el análisis de 85 pacientes sometidas a cono-LEEP (25). Baldauf y colaboradores siguieron con citología y colposcopia a 288 pacientes tratadas con LEEP durante dos años con la intención de evaluar la unión escamocolumnar y disminuir la pérdida de seguimiento de las mismas (28).

La mayor crítica que se le efectúa al manejo del LEEP es el eventual daño térmico en los márgenes de resección. En el análisis total de sus 36 cono-LEEP, Dargent y su equipo, no pudieron evaluar completamente todos los márgenes en el 31% de los casos, por la fulguración del tejido (19). Krebs, en Washington, trató 358 pacientes portadoras de CIN con LEEP y láser, hallando que el 48% de las piezas de LEEP tenían moderado a severo artefacto térmico y que el daño provocado por la fragmentación y la cauterización dificultó la evaluación satisfactoria de los márgenes en el 19% de los casos (29).

Esta oscilación del 10 al 20% en la factibilidad de la observación satisfactoria de todos los márgenes, parece ser el promedio de la mayoría de los centros. Herzog, en 85 pacientes portadoras de CIN III, tratadas con LEEP, clasificó los especímenes histopatológicos según los márgenes en: adecuados (83%), subóptimos (13%) e inadecuados (4%) (30).

Pero es importante considerar que, si bien este porcentaje es real, su trascendencia se minimiza ante una técnica correcta, en el caso indicado y con un operador entrenado. En efecto, cuando la escisión con el LEEP se realiza en un solo corte, sin interrupciones y con un margen de seguridad adecuado, bajo control colposcópico, el daño térmico no incide en forma importante en la evaluación histopatológica. Acorde a esto, cuando se analizan los casos clasificados como inadecuados por Herzog, según sus márgenes, estos fueron siempre en especímenes muy fragmentados, con 4 o más secciones, lo que los lleva a estar extensamente dañados por la cauterización (30).

Justificando este razonamiento, Chen y Lee evaluaron 215 cuadros histológicos obtenidos por LEEP, provenientes de 32 casos de pacientes con diversos grados de CIN, cuantificando el daño térmico. Como mayor extensión, el mismo ocurrió en un rango de 0,16 a 0,52 mm de la línea de corte (promedio 0,26), constituyente en una zona de carbonización, muy delgada, y otra, de coagulación, significativamente más profunda. Encuentra que en ningún caso se

alteró el diagnóstico anatomopatológico porque siempre las líneas de corte estaban a 3 mm por fuera de la zona de transformación (31). Paraskevaidis estudió 40 cuellos sin lesión citológica o colposcópica en pacientes que fueran sometidas a histerectomía por distintas causas y previo a la intervención, en quirófano, les realizó un cono-LEEP para evaluar la injuria térmica. Concluye que la misma varió de 0,11 a 0,27 mm en las distintas piezas (32).

Livassy y colaboradores analizaron los márgenes de las piezas obtenidas con LEEP, relacionándolos con el compromiso endoglandular de los especímenes (34).

En el año 1998, presentamos un trabajo de 5 instituciones de Buenos Aires, donde estudiamos 154 pacientes con SIL de alto grado; 89 de ellas tratadas con cono quirúrgico, 40 con resección amplia con LEEP y 25 con cono-LEEP. De la comparación de los resultados entre el cono y la resección amplia con LEEP surge que, ante lesiones pequeñas, con conducto endocervical libre, donde en muchos casos la biopsia logró la extirpación, la conización es innecesaria. Hubo un 37,5% de casos con menor lesión en las piezas de resección con LEEP frente a solo el 5,61% de casos de menor lesión hallados en el estudio del cono, que correspondía a 5 pacientes. En las 25 piezas de cono-LEEP, se obtuvieron resultados histológicos idénticos a los del cono quirúrgico, menor sangrado y solo horas o 1 día de internación. En casos seleccionados (si se es estricto con los criterios de selección de pacientes) la resección amplia con LEEP puede obviar la rutina del cono; el cono-LEEP reemplaza al cono quirúrgico y con una técnica adecuada el daño térmico pierde trascendencia (35). En un trabajo posterior comparamos 327 pacientes portadoras de SIL de alto grado tratadas con cono quirúrgico o resección amplia con LEEP, obteniendo conclusiones similares (7).

Es importante destacar que en nuestro medio no se considera realizar tratamientos cervicales con la modalidad "see and treat" (ver y tratar), tan comúnmente empleada en los países sajones o en regiones de escaso control y seguimiento de pacientes con patología cervical. Ahí es donde, al no existir la metodología clásica de citología, colposcopia y biopsia dirigida, se cuestionan el sobretratamiento de pacientes, en especial en edades muy tempranas (36)(37)(38)(39)(40).

En nuestra experiencia, con más de 20 años en el empleo del LEEP en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado, podemos considerar:

- Pocas complicaciones: La complicación intraoperatoria más frecuente es la hemorragia. Las cifras de hemorragia reportadas no superan 7-10% y en la mayoría de los casos no requieren ningún tratamiento. Solo 1-2% de las pacientes pueden requerir alguna medida como taponaje o cauterización del lecho quirú. Entre el día 7 y 10 de postoperatorio aproximadamente, la escara resultante se cae, lo cual a veces puede producir sangrado, el cual rara vez es de magnitud suficiente como para requerir internación y resolución quirúrgica, sin embargo, es prudente avisarle a la paciente la eventual posibilidad de tal acontecimiento. Bajo índice de estenosis cervical, lo que facilita el seguimiento posquirúrgico del SIL y, por lo tanto, no debería interferir con la fertilidad, el embarazo y el parto. Bajo índice de complicaciones postoperatorias como hemorragia o infecciones.
- Tuvimos un mínimo daño térmico de los bordes, no creando problemas diagnósticos al patólogo
- Costo razonable.
- Técnica fácil de aprender.

Conclusiones

El análisis de nuestros resultados nos permite concluir que:

1. El empleo del LEEP, sea por medio de resecciones amplias o en su defecto el cono, es un método seguro para el tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado.
2. Permite obtener un adecuado material para el estudio histopatológico, con mínimo daño té La pieza histopatológica de un cono LEEP es comparable a la de un cono quirúrgico.
3. La resección amplia con LEEP puede realizarse en forma ambulatoria con anestesia local, bajo control colposcópico, con mínima morbilidad y franca reducción de los costos.
4. A diferencia de los métodos destructivos locales, permite evaluar anatomía patológica y especialmente los márgenes.
5. El grado de persistencia y recurrencia es bajo, teniendo en nuestra experiencia un índice de curación -con seguimiento de 3 a 20 años- superior al 90%.
6. El compromiso de los márgenes exocervicales en general es solucionado con la terapéutica de electrofulguración post tratamiento. Los compromisos endocervicales merecen ser tratados con nuevas resecciones con LEEP.
7. La paridad no parece estar comprometida por el empleo de esta técnica, resultando su uso de gran utilidad en pacientes jóvenes y/o con deseos de fertilidad.

Bibliografía

1. DE PALO G: "Colposcopia y patología del tracto genital inferior". 2da. edición Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 1996.
2. CARTIER R, SOPENA B, CARTIER I: "Use of the diathermy loop in the diagnosis and treatment of lesions of the uterine cervix". 4th world congress of cervical pathology and colposcopy, London, 1981.
3. PRENDEVILLE W, CULLIMORE J, NORMAN S: "Loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intra-epithelial neoplasia". Br J Obstet Gynecol 96 (9); 1054-60, 1989.
4. TOZIANO M, CASTAÑO R, GORI J: "LEEP en el tracto genital inferior femenino: guía práctica para su uso". Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 2012.
5. GUGLIELMINETTI A: "LEEP". Revista de la asociación de médicos residentes de obstetricia y ginecología de Bs As año II, vol II, 6-8, 1993.
6. ELIZALDE R, MENZAGUI V, ANGILELLO R: "Conización cervical con LEEP. Nueva técnica con el uso de un asa de diseño propio". Póster presentado en las XIV Jornadas de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires, 1996.
7. TOZIANO M, CASTAÑO R, GORI J, TAU P, CORBELLA O: "Técnicas de resección con radiofrecuencia en el tracto genital inferior femenino – cuello uterino". Rev SOGIBA 77-932: 155. 1998. Rev Toko Gin Pract 58:296. 1999.

8. GORI J, CASTAÑO R, TOZIANO M, LEVEQUE R, HABICH D: "Cono quirúrgico vs. LEEP en el tratamiento del SIL de alto grado". Obst. y ginec. Lat. Americ. Vol. 59 año 59 agosto 2001.
9. ELIZALDE R y col: "La conización en el diagnóstico y tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical". Jornadas Médico Hospitalarias. Htal. Pirovano. Bs. As. 1990.
10. The Revised Bethesda system for reporting cervical and vaginal cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop, Acta cytol 36:273; 1992.
11. TOZIANO M, IAMMARINO A, LEGUIZAMON R, CASTAÑO R, CURET M, GORI J: "Persistencia y recidiva luego del tratamiento de las lesiones de alto grado del cuello uterino". Congreso Internacional de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, XXXIII Reunión Anual, Buenos Aires, 01 al 03-10-04.
12. GUGLIELMINETTI A, KORDICH M, JAKOB C, BALPARDA J, BIANCONI H: "Aplicaciones del asa diatérmica de Cartier en patología cervical". Rev. de la Sociedad Argentina de PTGI y Colposcopia. 2-4: 76-77. 1991.
13. GUGLIELMINETTI A, KORDICH M, JAKOB C, BALPARDA J, BIANCONI H: "Asa diatérmica en el tratamiento del CIN III: resultados controlados por conización". Rev. Soc. Arg. de PTGI y Colposcopia 2-5: 57-59. 1992.
14. ORBO A, ARNESEN T, ARNES M et al: "Resection margin in conization as prognostic marker for relapse in high grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway : a retrospective long term follow up material". Gynec Oncol 93, 479-483, 2004.
15. GARDEIL F, BARRY-WALSH C, PRENDIVELLE W et al: "Persistent intraepithelial neoplasia after excisión for cervical intraepithelial neoplasia grade III". Obstet and Gynecol 89, 419-422, 1997.
16. MITCHELL H, HOCKING J: "Influences on the risk of recurrent high grade cervical abnormality". Int J Gynecol Cancer 12, 728-734, 2002.
17. MOHAMED M, CARTER P, ABDU SALAH, YOUNG M, THOMAS V, BARTON, D: "A Comparative Study of Two Methods of Large Loop Excision of the Transformation Zone". Obstetrical & Gynecological Survey. 60(8):510-512, August 2005.
18. KIETPEERAKOOL C, SRISOMBOON J, SUPRASERT P, PHONGNARISORN C, CHAROENKWAN K, CHEEWAKRIANGKRAI, C, SIRIAREE S, TANTIPALAKORN C, PANTUSART A: "Outcomes of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women". International Journal of Gynecological Cancer, Volume 16Page 1082. May/June 2006.
19. MATHEVET P, DARGENT D, ROY M, BEAU G: "A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP". Gynecologic oncology 54, 175-179 (1994).
20. OYESANYA O, AMERASINGHE C, MANNING E: "A comparision between Loop Diathermy Conization and Cold Knife Conization for management of cervical dysplasia associated with unsusticfactory colposcopy". Gynecol Oncol 50:84; 1993.
21. BALDONI A, TOCACCELI S, GONNELLINI S, GILARDI S: "Treatment of intraepithelial cervical neoplasia with REP Radiosurgical Excision Procedure". Minerva-Gynecol. 1998, 50 (3): 65-71.

22. KAINZ C, TEMPFER C, SLIVTZ G et al: "Radiosurgery in the management of the cervical intraepithelial neoplasia". J Reprod Med 41:409, 1996.
23. GIRARDI F, HEYDARFADAI M, KOROSCHETZM F et al: "Cold Knife conization versus loop excision: Histopathologic and clinical results of a randomized trial". Gynecol Oncol 55:368; 1994.
24. CROMPTON A, JOHNSON N: "Wich es more painful? A randomized trial comparing loop with laser excision of the cervical transformation zone". Gynecol Oncol 52:392; 1994.
25. SAIDI M, AXRIGHT B, SETZLER, F et al: "Diagnostic and therapeutic conization using loop radiothermal cautery". Medicine 38:775; 1993.
26. FERENCZY A, CHOUKROUN D, ARSENEAU J: "Loop electrosurgical procedure for squamous intraepithelial lesions of th cervix: advantages and potential pitfalls". Obstet-Gynecol. 1996, 87:332-7.
27. MARTIN-HIRSCH P, PARASKEVAIDIS E, KITCHENER H: "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia: Cochrane Review". University Department of Obstetrics and Gynaecology. The Cochrane Library, Issue 2, 1999.
28. BALDAUF J, DREYFUS M, RITTER J, CUENIN C, TISSIER I, MEYER P. "Citology and colposcopy after loop electrosugical excision: implications for follow-up". Obstet-Gynecol. 1998, 92 (1):124-30.
29. KREBS H, PASTORE L, HELMKAMP F: "Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: Experience in a community hospital". Am J Obstet Gynecol 169:289; 1993.
30. HERZOG T, WILLIAMS S, ADLER L et al: "Potencial of cervical electrosurgical excisión procedure for diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia". Gynecol Oncol 57: 186; 1995.
31. CHEN R LEE E, SHIH J: "Does the loop electrosurgical excisión procedure adversely affect the histopathological interpretation of the cervical conization specimens". Acta Obstet Gynecol Scand 73:727; 1994.
32. PARASKEVAIDIS E, KITCHENER H, MALAMOU-MITSI V et al: "Thermal Tissue Danage following laser and large loop conization of the cervix". Obstetrics Gynecology 84:752; 1994.
33. GARDEIL F, BARRY-WALSH C, PRENDIVILLE W, CLINCH J, TURNER M: "Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III". Obstet-Gynecol. 1997, 89: 419-22.
34. LIVASY C, MAYGARDEN S, RAJARATNAM C, NOVOTNY D: "Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN III: a study of margin, endocervical gland and quadrant involvement". Mod Pathol. 1999, 12 (3): 233-8.
35. GORI J, CASTAÑO R, TOZIANO M, TAU ANZOATEGUI P, CORBELL A, SASSANO T: "La valoración de la patología cervical para su correcto tratamiento. El cono no siempre es indispensable en el tratamiento del SIL de alto grado". XVIº Jornadas de Obstetricia y Ginecología de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología, 1998.

36. [KUROKI L](#), [BERGERON L](#), [GAO F](#), [THAKER P](#), [MASSAD L](#): "See-and-Treat Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Cytology: Are We Overtreating?" [J Low Genit Tract Dis](#).
37. SMITH H, [LEATH C](#), HUH W, ERICKSON B: "See-and-Treat for High-Grade Cytology: Do Young Women Have Different Rates of High-Grade Histology?" [J Low Genit Tract Dis](#). 2016.
38. [NOOIJ L](#), [KAGIE M](#): "See and treat' approach for high-grade squamous intraepithelial cervical lesions".[Eur J Gynaecol Oncol](#). 2016;37(1):22-5.
39. [NGHIEM V](#), [DAVIES K](#), [BECK J](#), [FOLLEN M](#), [CANTOR S](#): "Overtreatment and Cost-Effectiveness of the See-and-Treat Strategy for Managing Cervical Precancer". [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#).
40. [NOGARA P](#), [MANFRONI L](#), [DA SILVA M](#), [CONSOLARO M](#): "The "see and treat" strategy for identifying cytologic high-grade precancerous cervical lesions among low-income Brazilian women". [Int J Gynaecol Obstet](#).

Hirsutismo: diagnósticos diferenciales y tratamiento.

Autores:

Dra. Alejandra Julia Giurgiovich¹

Resumen:

El hirsutismo en la adolescencia puede ser un problema mas que endocrinológico, psico físico, ya que altera en forma importante, en algunas jóvenes su imagen corporal, convirtiéndose en una obsesión. Incluso este problema puede llevarlas a un alejamiento del círculo social, así como sufrir bullying.

En este artículo, recorreremos desde definiciones, aspectos fisiológicos y patológicas que pueden provocar hirsutismo, como así también su tratamiento y nuevas metodologías de estudio como es el CRISPR-Cas9.

Abstract:

Hirsutism in adolescence can be a problem rather than an endocrinological, psycho-physical one, since it alters in an important way, in some young women their body image, becoming an obsession. This problem can also lead them to move away from the social circle, as well as suffer bullying.

In this article, we go through definitions, physiological and pathological aspects that can cause hirsutism, as well as its treatment and new study methodologies such as CRISPR-Cas9.

Introducción:

El hirsutismo por lo general aparece previo o durante la adolescencia, a veces se puede dar en adolescentes tardías o adultas por la aparición de tumores.

Por lo general cuando hablamos de enfermedades que producen hirsutismo, como una de sus signos, puede ser de base genética.

Es importante tener un claro conocimiento de fisio-patología, para su manejo en cuanto a estudios y tratamiento.

Pensarlo siempre como una enfermedad psico-física, ya que en el caso de adolescentes afecta fuertemente su autoestima y vida de relación en su grupo etario.

El acompañamiento de estas jóvenes, que muchas veces concurren a la consulta por el vello exagerado, hace que el manejo de estas pacientes deba ser exhaustivo e interdisciplinario ya que este signo es acompañado por otras patologías más graves: poliquistosis ovárica, hiperinsulinismo, hipotiroidismo, porfiria, anorexia nerviosa, obesidad, o síndromes genéticos como los de Huler, de Lange,

Definición de hirsutismo:

Se define hirsutismo al crecimiento excesivo del vello terminal en mujeres en edad reproductiva con distribución de patrón masculino, por exceso de andrógenos en la terminal del pelo sensible a los mismos. (1)

La prevalencia del hirsutismo es de aproximadamente un 10% en la población general. Este efecto se obtiene por la acción de andrógenos en tejidos en que la mujer presenta receptores para ellos.

Para que los andrógenos actúen deben respetarse algunas características bio-físicas importantes: concentración de la hormona adecuada, constitución hormonal y de los receptores sin defectos biológicos, afinidad a las proteínas de transporte (*Sex Hormone Binding Globulin*- SHBG, albúmina), a mayor unión con las proteínas, menor acción, ya que hay menor concentración de hormona libre.

Definir "hirsutismo idiopático" es algo complejo, primero se debe saber que no hay patología que lo está produciendo, esto lo discutiremos mas adelante, ya que es un termino que cayo en desuso.

No todos los andrógenos tendrán igual acción: en la tabla I presentamos los distintos andrógenos de mayor a menor efecto androgénico: (2)

Tabla I: "Efecto androgénico"

Andrógeno	Acción
· Dihidrotestosterona	Muy androgénica.
· Testoterona.	Androgénica
· Androstenediona	Poco androgénica
· Dehidroepiandrosterona	Levemente androgénica
· Dehidroepiandrosterona Sulfato.	Efecto androgénico mínimo

El efecto del andrógeno sobre el receptor dependerá, además, de la concentración del mismo y de la producción en la propia glándula.

El incremento de la respuesta a los andrógenos puede observarse no solo en el bulbo piloso con un aumento de la cantidad de vello, sino con un aumento en la producción de sebo por la piel.

El hirsutismo cobra real importancia en las mujeres jóvenes, en las que afecta su autoestima y es la primera causa de queja de las pacientes adolescentes en los consultorios de ginecología, dermatología y pediatría. Su aparición expresa un desbalance hormonal. (3) .

Definiciones relacionadas con hirsutismo:

Hirsutismo:

Es el pelo terminal, sexuado, que responde al estímulo androgénico que crece en lugares no habituales en una mujer. Es el pelo terminal, sexuado que responde al estímulo androgénico que crece en lugares no habituales en una persona con genética 46XX. Estas definiciones no son validadas para las personas descendientes de razas originarias, donde no tienen casi vello. (4) .

Hipertrichosis:

Crecimiento excesivo del “pelo terminal” en áreas normales para la mujer.

Virilismo:

Es el desarrollo inducido de características secundarias masculinas definidas por la disposición pilosa masculina, alopecia fronto-parietal, aumento del tamaño del clítoris, cambios en la voz, etc.

Síndromes hiperandrogénicos:

Son trastornos debidos a la hiperproducción de todos o algunos de los esteroides androgénicos. Que por lo general se acompaña de acné, seborrea, hipertrichosis o hirsutismo o virilización, alopecia fronto-parietal, acantosis nigricans, irregularidad menstrual y anovulación crónica.

Etiología:

Está relacionado con la producción de andrógenos, en un 50% por los ovarios y en 50% por la glándula suprarrenal, también hay una escasa cantidad de andrógeno que proviene de la conversión periférica.

Tanto los andrógenos producidos por el ovario, como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) producidas por la suprarrenal actuarán en las áreas con receptores androgénicos en la mujer. En la piel la testosterona se transforma en dihidrotestosterona (DHT), el cual actúa directamente en el crecimiento del pelo. La responsable real es una enzima, la 5 α -reductasa.

El 80% de estos andrógenos circulantes están unidos a la SHBG, la que se encuentra libre en plasma es la hormona activa. Gráfico II (3).

Gráfico II: “Resumen de las causas moleculares del hirsutismo”

Órgano productor	Acción que desencadena el hirsutismo
Ovario	Aumento de producción de hormona, de uno o ambos.
Suprarrenal	
Receptores en órgano blanco	Aumento de la sensibilidad a la actividad de la 5 α -reductasa.
Proteína ligadora de hormona (SHBG)	Aumento: disminución de la hormona activa en circulación. Disminución: Aumento de la acción de la hormona activa en circulación
Multifactorial	Combinación de factores anteriores

Tomado y modificado de: Kalbe E, Klein JF. Evaluation of women with hirsutism. American Family Physician, 1996;54:117-124 y Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg, KI, Austen F. Dermantología en medicina general, tomo I, cuarta edición. Pag.47

La epidemiología en cuanto al hirsutismo en la mujer, es muy variable acorde a los autores: va del 10 al 35%. Esto depende de cada población y etnia. El hirsutismo en la mayoría de los casos no tiene causa aparente.

Se caracteriza por una mayor sensibilidad a la 5 α -reductasa, o una mayor sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos, esto es genético, heredofamiliar, frecuentemente. Tiene una progresión lenta y se acompaña con acné. (7) -

Anamnesis:

Es importante realizar algunas preguntas, que son las orientadoras hacia el tipo de hirsutismo por el que nos consulta la paciente, por ejemplo: cada cuanto se depila, es importante verla cuando pasaron por lo menos 15 días sin que se depile. También es importante preguntar: velocidad de progresión, observar si se encuentra solo o con otros signos de virilización, aquí pensaremos en la presencia tumoral.

Es importante conocer el momento de la aparición, si es premenarca y vá acompañado de seborrea, acné, irregularidad menstrual nos hará pensar en una hiperplasia suprarrenal congénita. Gráfico III. (8)

Gráfico III: "Características del hirsutismo idiopático":

Características del hirsutismo idiopático
Comienzo premenarca
Progresión lenta
Hirsutismo moderado o leve
Ciclo menstrual normal
Ausencia de virilismo
Ausencia de signos de Cushing

Tomado y modificado de: -Conn J, Jacobs H. Managing hirsutism in gynaecological practice. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1998;105:687-696.-Haseltine F, Redmond G, Wentz A, Wild R. Proceedings of a symposium. An Nichd Conference: Androgens and Women's Health. The American Journal of Medicine 1995;98(Suppl1A).

Foto I y II: "Hirsutismo femenino"

Aportadas por la Dra. Kinga Ziemaszko



Virilismo:

Es el desarrollo inducido de caracteres secundarios masculinos, caracterizadas por la disposición pilosa, alopecia fronto-parietal, aumento del tamaño del clítoris, cambios en la voz, etc. Acorde al tiempo de evolución, éste puede ser lento si es de origen hormonal o rápido si es tumoral.

Otro punto importante es el aumento de la masa muscular con una mayor relación de cintura escapular y cadera.

Fotos 3: Distribución del vello púbico en triangulo. Foto 4: Hipertrofia de clítoris.



Diagnósticos diferenciales en una paciente con hirsutismo:

- Tumores secretores de andrógenos.
- Síndrome de ováριο poliquístico.
- Hiperprolactinemia,
- Hiperplasia suprarrenal congênita (HSC)
- Presencia de Síndrome de Cushing
- Síndrome poliglandular autoimune tipo I o II.-(11, 12).

Otros signos que acompañan el término hirsutismo:

Uno de los componentes de hirsutismo es el pelo terminal, sexuado (que responde a andrógenos).

Es importante reconocer los distintos tipos de vello ya que el aumento de cualquier tipo de vello no es hirsutismo. El pelo por sus características puede clasificarse en:

Vello: es un pelo claro, fino suave y escaso. Es poco evidente y tiene mas de 2 cm.

Pelo infantil: es frágil, poco pigmentado. (anorexia nerviosa)

El pelo terminal es grueso, pigmentado y largo.

Acorde a su respuesta a los andrógenos puede ser:

Pelo no sexuado: no depende de hormonas para su crecimiento,

Pelo ambi-sexuado: es el que responde a andrógenos, pero en el tipo femenino.

Pelo sexuado: Pelo terminal, estimulado por andrógenos, pero en el tipo masculino.

Clasificación del hirsutismo:

La clasificación de Ferriman y Gallwey modificada de 1-4 en 9 áreas del cuerpo como se observa en el grafico III. Es modificada por no tomar brazos y piernas.

El hirsutismo se clasificó durante mucho tiempo con la escala de Ferriman y Gallwey. (FG). Esta escala determina la cantidad de vello, que se evalúa y es absolutamente subjetiva y variable acorde al observador. La consideración del valor positivo es variable acorde a cada país. La escala se considerará positiva en un rango muy variado de 16 a 35 sumando el puntaje de las distintas áreas. Esta escala varia acorde al país.

Grafico III: "Escala de Ferriman y Gallwey modificado" (mFG).



Tomado y modificado de: -Yildiz, BO; Bolour, S; Woods, K y col. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update.2010.16:51-64

La escala modificada de Ferriman y Gallwey (mFG): Harch en 1981, retira del score a brazos y piernas por no responder androgénicamente.

Para mensurar las áreas correctamente se sugiere que el operador sea el mismo, que la paciente no se depile con hoja por lo menos por 15 días y con láser o será por tres meses. (13).

La mayoría de los países consideran como hirsutismo un mFG ≥ 8 . Aunque idealmente deberían realizarse estudios poblacionales en el lugar a aplicarse. Es importante remarcar que el mFG es útil para poblaciones blancas, morenas, afroamericanas, pero no para asiáticos, hindúes. El hirsutismo, como lo expresamos anteriormente es el crecimiento excesivo del vello terminal en mujeres de edad reproductiva con distribución de patrón masculino, por exceso de andrógenos en la terminal del pelo sensible a los mismos. (14)

El hirsutismo se puede acompañar además de :

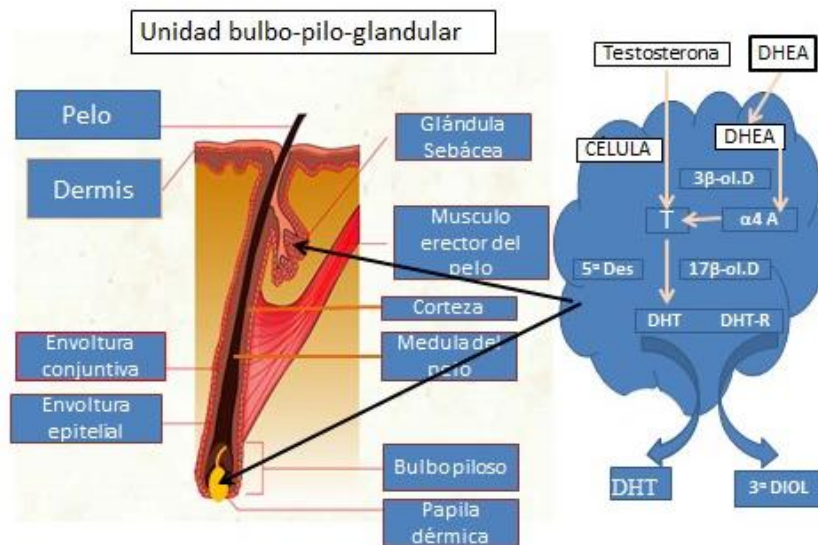
1. Seborrea: se produce por una hiperestimulación del complejo pilo-sebáceo por la dehidroepiandrosterona, la cual provoca una inflamación de la glándula sebácea y se infecta con el *Propionibacterium Acnes*, produciendo micromedones, comedones abiertos o cerrados.
2. Acné: si el acné aparece en pre púberes alejados de la menarca, entre los 8 y 10 años se tiende a pensar que este acné no tiene relación con problemas hormonales, o si tiene más de 10 años de duración. Gráfico IV:

Gráfico IV: “Grados de acné”

Gravedad del Acné	Tipo de Acné.
Leve	Microcomedon < a 2 mm de diámetro o < de 20 comedones de > 20 mm.
Moderado	Mas de 20 comedones de < 2 mm o mas de 20 pústulas
Severo	Mas de 20 comedones > de 2 mm con mas de 20 pústulas.
Quístico	Lesiones inflamatoria > 5 mm em número variable.

Tomado y modificado de: Kinga Siemaszko, Moses Nora. Síndrome de exceso de andrógenos e hiperandrogenismo en la adolescencia. Manual de Ginecología Infantojuvenil. 2 edición. 2003. Ascune Hnos. Buenos Aires. 1985. 258-280

Foto 6: Acné en espalda: microcomedones, comedones y pústulas.



Etiología del síndrome hiperandrogénico sin causa aparente:

Es difícil de arribar a este diagnóstico ya que no deben corresponder a ninguna de las siguientes causas. Gráfico V.

Gráfico V:

Etiología del síndrome hiperandrogénico idiopático

Étnica

Genética

Causas periféricas

Endocrinológicas

Secundaria a otras patologías

Medicación

Neuroreguladores

Síndrome de SAHA

En los casos de hiperandrogenismo, supuesto, no debemos olvidar buscar la etiología:

Étnica: siempre en el interrogatorio debe estar presente el origen de la familia de la paciente.

Genética: es importante preguntar si en casa hay otras personas con acné, seborrea, hirsutismo, obesidad, mujeres que tengan alopecia, etc.

Causa periférica: Hipersensibilidad de los receptores.

Endocrinológicas: hiperprolactinemia, además productores de ACTH, poliquistosis ovárica, luteoma del embarazo, disgenesias gonadales, tumores productores de andrógenos (de la granulosa, tumores de la teca, arrenoblastomas), hiperplasia suprarrenal congénita.

Secundaria a otras patologías: hiperinsulinismo, hipotiroidismo, poliquistosis por insulino resistencia, porfiria, anorexia nerviosa, obesidad, acromegalia. Síndrome de Huler, síndrome de Lange, síndrome de Cushing.

Síndrome de Huler: es unos mucopolisacáridos que se caracteriza por lengua prominente, dientes largos y separados, lesiones esqueléticas, baja estatura, esplenomegalia, hirsutismo y piel gruesa. Es una lesión en el gen IDS; Locus Xq28. (16)

Síndrome de Lange: Es un desarrollo genéticamente heterogéneo, presenta retardo de crecimiento, déficit intelectual, facies dismórficas, hirsutismo, baja estatura. Se produce por mutaciones en 5 genes: NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, y HDAC8. El 60% presentan la mutación del NIPBL. (17).

Síndrome de Cushing: por el hipercortisolismo que presenta, ya sea de origen medicamentoso o tumoral. (18).

Los **medicamentos que lo provocan pueden ser:** minoxidil, esteroides, ciclosporinas, algunos anticonceptivos, fenitoina, corticoides, ACTH, fenotiazidas, danazol, lítio, isoniácida.

Aspectos fisiológicos:

Neuroreguladores en la piel: Las glándulas adrenales producen una gran cantidad de andrógenos, especialmente DHEA que es la hormona androgénica más abundante en el cuerpo humano.

Los andrógenos adrenales están regulados por varios factores: la glándula pituitaria, y el proceso de las hormonas adrenales, células de actividad inmunológica, citokinas y factores neuroendocrinos.

El órgano blanco es la piel, donde la DHEA se transforma en un andrógeno mucho más potente. Este cambio se produce por un proceso neuroendocrino propio de la piel, no solo en el pelo también en las glándulas sebáceas.

Al desregularse este proceso se produce acné, hirsutismo, alopecia, (18)

Síndrome de SAHA: Es un hiperandrogenismo constitucional, que esta constituido además por seborrea, acné, hirsutismo y alopecia.

Se caracteriza por dos factores: aumento del nivel de andrógenos circulantes y mayor sensibilidad a los mismos. El tratamiento de elección es la asociación de estrógenos y antiandrógenos tipo acetato de ciproterona, flutamida o finasteride, bajo riguroso control médico. Además, son útiles los tratamientos tópicos higiénicos habituales para disminuir la grasa y la depilación por láser asociada o no a la eflornitina tópica para reducir el vello (17, 19, 20).

Hipertrichosis lanuginosa adquirida: Es de aparición brusca. Pelo tipo lanugo, principalmente en orejas, cara, tronco y miembros.

Es un vello suave, largo y claro.

Se asocia por lo general a tumores malignos de pulmón, vejiga, intestino y páncreas. (20).

Fisiopatología del hirsutismo:

Se nace con casi la totalidad de folículos con el que se vivirá hasta los 40 años en que se empiezan a perder.

El folículo del cabello es muy activo y tiene la capacidad de regenerarse. Los eventos son cíclicos, está constituido por tres etapas: crece, tiene una cierta regresión y por último remoción del tejido.

Por lo general las alteraciones en el ciclo del pelo se expresan por la falta de elongación y aumento de grosor.

A su vez éste tiene su ciclo vital, constituido por tres procesos: **anabólico**: de crecimiento, elongación, **catabólico**: donde se observa una regresión del pelo, mediada por apoptosis y **telógeno**: en donde el pelo se mantiene quiescente.

Se observó en animales que el pelo tiene un “Gen reloj” o gene BMAL1 que produce en la etapa anabólica de crecimiento un “**Up regulation**” en el metabolismo de los ADN/RNA (21)

El propio folículo está constituido por distintos elementos: la parte más externa del folículo está constituida por el conducto de las glándulas sebáceas, que pertenecen a la superficie de la epidermis.

La raíz está cerca a la parte epidérmica del folículo, luego el pelo y la parte final del mismo.

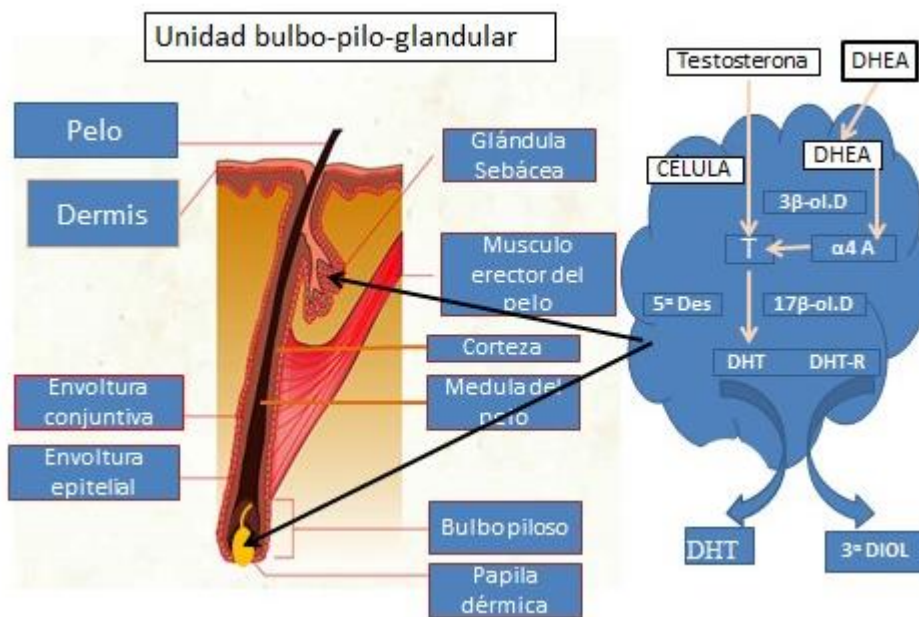
Las glándulas sebáceas se ubican cercanas al músculo del pelo. Estas glándulas apócrinas secretan su producción al exterior.

La unidad pilo-sebácea está constituida por el pelo, el bulbo piloso, la glándula sebácea y el musculo erector del pelo.

Este pelo sexual depende de los andrógenos para crecer, en la pubertad al aumentar los niveles de andrógenos se incrementa cantidad, longitud, **color** y sebo en los pelos sexualizados de hombres y mujeres. Esto ocurre en todo el cuerpo, pero en cara, frente, pecho solo aumento el sebo, por lo general y no el vello. (22)

Los andrógenos que actúan sobre el folículo provienen de la testosterona libre que mediante la 5 α reductasa lo transformarán en dihidrotestosterona, en una de sus vías. Gráfico VI.

Gráfico VI: “Esquema del bulbo piloso y la acción de las hormonas androgénicas”



Expresión clínica:

La acción de los andrógenos se da en el bulbo piloso y en las glándulas sebáceas. Por lo tanto, podemos encontrar: acné, seborrea, hipertrichosis, hirsutismo, virilismo, alopecia fronto-parietal (en casos muy avanzados), acantosis nigricans, irregularidad menstrual y anovulación crónica.

Lo más importante en el examen físico es determinar si es un hirsutismo o una hipertrichosis que ya definimos.

Se aplicará el score de mFG (escala de Ferreman-Galwey modificada) esta es una valoración subjetiva que solamente es útil si la realiza siempre el mismo efector, como hemos explicado anteriormente.

Todo lo hallado debe correlacionarse con la anamnesis, para descartar enfermedades heredofamiliares.

Se realizará la revisión de genitales externos para la evaluación de tamaño de clítoris y distribución pilosa.

Las mujeres con un hirsutismo idiopático, el crecimiento de vello comienza en la peripubertad. se puede agravar en el embarazo y en la tercera etapa de la vida.

El hirsutismo puede afectar solo una parte del cuerpo: pecho y espalda. Pezones y línea media, mamas y cara, o todo el cuerpo.

Si la paciente entonces tiene hirsutismo en cualquiera de sus expresiones, con antecedentes familiares, ciclos menstruales normales y examen genital normal, solo hay que realizar un seguimiento.

La mayoría de estas mujeres tendrán un hirsutismo idiopático o un síndrome de ovario poliquístico (SOP) con ciclos menstruales regulares

Estudios complementarios:

Las pruebas diagnósticas deben ser acorde a los hallazgos clínicos.

Para definir los estudios a solicitar debemos tener en claro si es un hirsutismo, virilismo o hipertrichosis.

En caso de hipertrichosis no se solicitarán estudios debido a que es hereditario.

Si su aparición fue brusca, de crecimiento rápido, se pensará en tumores productores de andrógenos.

Se podría decir que, si hay un hirsutismo, con ciclos menstruales conservados, es una patología leve. En este caso la evaluación consistirá en hacer anamnesis, y un laboratorio para perfil androgénico, ecografía ginecológica, para descartar un SOP con ciclos conservados.

Si la paciente presenta hirsutismo leve o moderado con alteraciones del ciclo, o algún hallazgo clínico, deberá estudiarse con laboratorio y ecografía ginecológica.

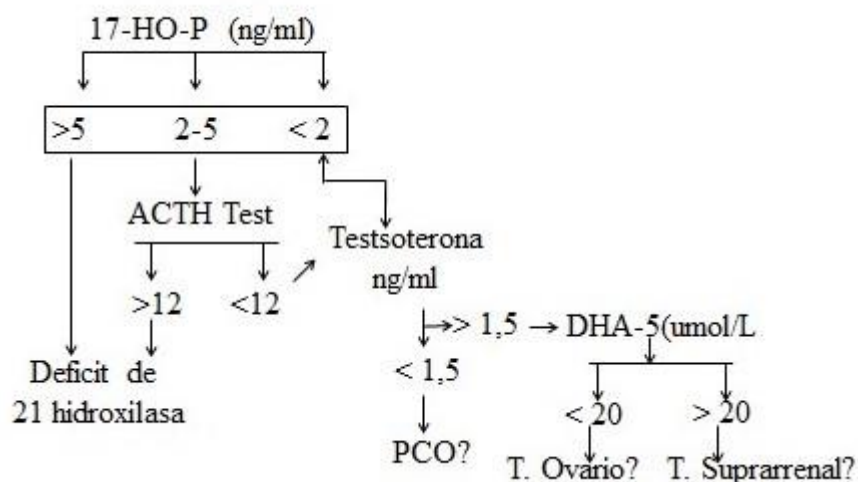
Si la aparición fue tardía, luego de la menarca, de repente y rápido debemos pensar en tumores, por lo tanto, se realizará el laboratorio pertinente. Gráfico VII.

Gráfico VII: “Correlación entre cuadro clínico, resultados de estudios y diagnostico posible”.

Cuadro clínico	Estudios	diagnostico
Hirsutismo	Anamnesis	Hirsutismo idiopático
Ciclos regulares	Examen clínico	
	Perfil androgénico completo en laboratorio	
	Ecografía ginecológica	
Hirsutismo leve o moderado.	Anamnesis	Genético
Alteraciones del ciclo.	Examen clínico	Tumoral
Valor superior a 15 en mFG.	Ecografía ginecológica y / o transvaginal.	Medicamentoso
Hiperandrogenismo con progresión rápida.	Evaluación más profunda	Endocrinológico
Signos de virilización o signos clínicos compatibles con síndrome de Cushing	Perfil androgénico: Testosterona total y libre, DHEAS, 17 Ho progesterona, y DHEA-S. Delta 4 androstenediona	
	Estudios específicos para el tumor sospechado.	

Estudios de Laboratorio:

Gráfico VIII: "Flujograma de solicitud de hormonas en el laboratorio para el estudio del hiperandrogenismo femenino".



Tomado y modificado de:-Cattaeau-Jonard,S; Cortet-Rudelli,C; Richard-Proust, C y col. Hiperandrogenism in adolescent girls. Insultan, C (edt). Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence-Based Clinical practice. 2nd, revised and extent edition. Karger.Endocrine Development. Editor: E.E. Mullis. Vol 22.2012- Pag 181-193.

La testosterona total o libre, refleja la función ovárica, suprarrenal y periférica.

La testosterona libre es un estudio muy conveniente para mujeres obesas, pero se debe tener en cuenta su variabilidad circadiana y durante el ciclo menstrual.

Valor de testosterona aumentado: levemente: SOP, hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío o hiperprolactinemia.

Para confirmar SOP, se deberá pedir FSH, LH y ecografía.

Si pensamos en HSC solicitamos 17-OH progesterona.

Si la aparición fue brusca en relación a los síntomas, con testosterona muy alta se pensará en tumor productor de andrógenos.

Si los hallazgos clínicos coinciden con aumento de peso, hipertensión arterial, estrías rojo vinosas, pensar en Cushing, se realizará dosaje de cortisol y prueba de la dexametasona.

Para definir si la producción es suprarrenal debe pedirse DHEAS, ya que es su mayor productor (alrededor y acorde al método utilizado: 600µg/dl), aunque no es específico de esta glándula, puede ser liberado también por el ovario.

Tratamiento:

El tratamiento principal es el de la patología que lo provoca.

Siempre se prioriza el tratamiento de la misma.

Si en cambio es hirsutismo idiopático, se debe realizar un tratamiento interdisciplinario, ya que son jóvenes con baja autoestima.

Si la paciente tiene sobre peso una de las recomendaciones fundamentales es: deporte, alimentación rica en fibras, carnes magras y pocos hidratos.

Tratamiento cosmético:

- depilación (actualmente es variada la oferta de técnicas):
- Decoloración,
- Depilación con rasurado, no es lo mas conveniente ya que que el vello crece con mas rapidez y fuerza.
- Con técnicas de extracción de raíz: cera, telas enceradas, son las mas utilizadas. La ventaja es que el vello cada vez crece mas delgado y suave, pero muchas veces no tiene la fuerza para la atravesar la dermis provocando forúnculos, o foliculitis.
- depilación con láser, etc. Dependerá de la edad de la paciente y la zona que desea depilarse, acorde a la zona y tipo de vello tiene buenos resultados.
- La terapia tópica fotodinámica es una banda de radiación ultravioleta, que se puede utilizar para el tratamiento de hirsutismo desde el aspecto cosmético. (17, 23) Este tratamiento se puede utilizar cuando los tratamientos contra el acné convencional no dan resultados exitosos. El tratamiento tópico fotodinámico se puede asociar para el acné con ácido 5-aminolevulinico, con buenos resultados en tratamientos cortos, de forma segura y deja pocas marcas. (24) .

Tratamiento farmacológico:

Dependerá del grado de hirsutismo y si se acompaña de otros síntomas secundarios como acné, seborrea, oligomenorrea o anovulación. Siempre antes del tratamiento realizar una buena anamnesis ya que la pubertad precoz central esta presente muchas veces en la infancia de estas adolescentes que consultan por hirsutismo. (14,17).

A su vez la elección en una paciente con oligomenorrea dependerá de sus deseos de fertilidad.

Si se utilizan anticonceptivos orales, en los casos de hirsutismo, acné, seborrea y oligo o anovulación, tiene una triple función si utilizamos anticonceptivos con progestinicos con acción antiandrogénica: actúa sobre el hirsutismo disminuyéndolo y sobre el acné y seborrea, protegiendo al ovario.

Estas drogas bloquean la producción ovárica de andrógenos y aumentan la síntesis de proteínas transportadoras.

Los progestínicos frecuentemente usados son: ciproterona, drospirenona, dienogest, los que actúan sobre los receptores androgénicos de la piel.

Al igual que la ciproterona, la espironolactona, la flutamida y el finasteride son drogas con actividad antiandrogénica y pueden ser efectivas en los casos de hirsutismo porque actúan a nivel periférico, pero no sobre los otros signos de hiperandrogenismo (25)

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio que disminuye la síntesis de testosterona, se une competitivamente a los receptores de dihidrotestosterona a nivel de los folículos pilosos y disminuye la actividad de la enzima 5 α - reductasa (26).

La efectividad de esta droga es dosis dependiente y es comparable a la de la ciproterona. Se debe comenzar con dosis de 25 a 50mg/día. La dosis habitual es de alrededor de 100 mg diarios, pero pueden indicarse hasta 200 mg por día, y conviene repartirlos en dos tomas diarias.

El efecto adverso más común es la polimenorrea y se evita cuando se la utiliza en combinación con anticonceptivos orales.

Es importante recordar el efecto teratógico de la misma por lo cual es conveniente indicar anticonceptivos orales.

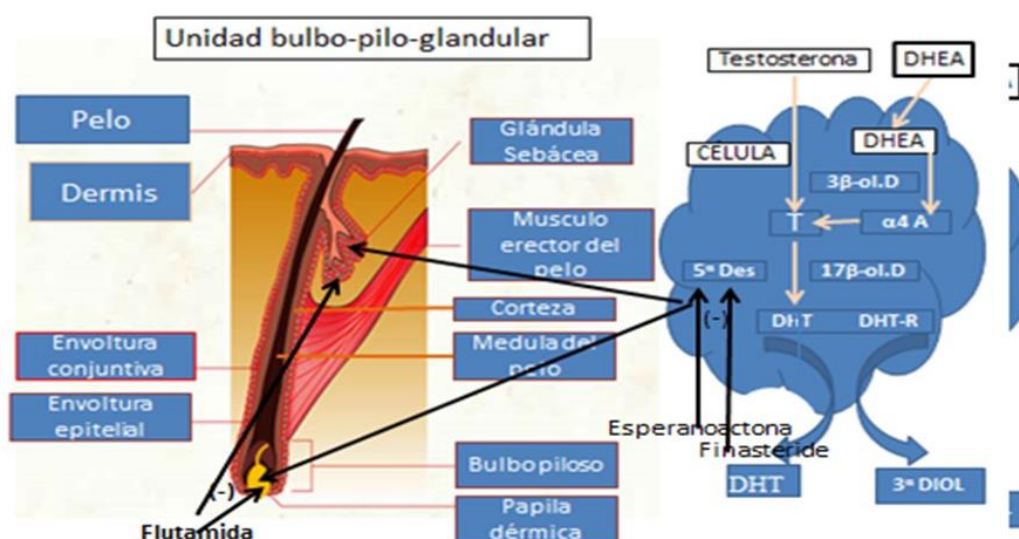
La espironolactona se puede indicar del día 4 al 22 del ciclo, esto evitaría el sangrado anormal, queja frecuente de las pacientes y motivo de rechazo del medicamento.

La flutamida (antagonista del receptor androgénico) y el finasteride (inhibidor de la 5 α -reductasa) no son drogas de primera elección en el tratamiento del hirsutismo. La primera fue descontinuada del mercado por hepatotoxicidad, y el finasteride casi no se utiliza en mujeres jóvenes. (27)

Los glucocorticoides se utilizan en aquellas pacientes que presentan HSC ya que actúan suprimiendo la secreción de ACTH y la producción de andrógenos suprarrenales.

En la HSC, se han utilizado con éxito las drogas que producen bloqueo periférico antiandrogénico. Gráfico IX.

Gráfico IX "Acción de las drogas antiandrogénicas sobre el bulbo piloso"



Hirsutismo idiopático:

Este es un término que lo escuchamos a diario y que realmente no existe.

No hoy con el avance de la biología molecular.

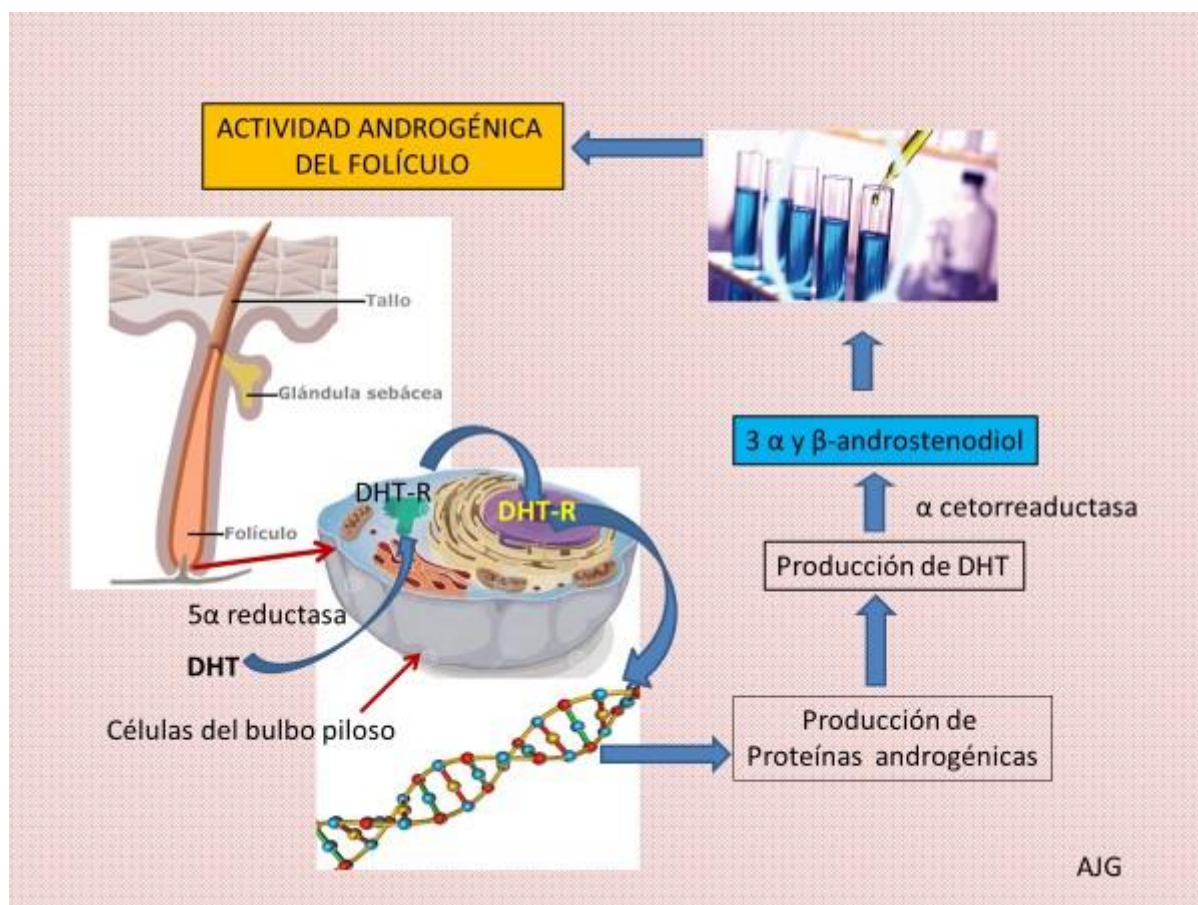
Por lo antes expuesto podemos decir que el folículo piloso está afectado por la etnia, o por fallas genéticas. Por lo tanto, en aquellas pacientes hirsutas en que la etnia, o tumores androgenizantes no actúan, se debe pensar en el aspecto genético.

La dihidrotestosterona (DHT) actúa directamente en el folículo piloso, mediante la 5 alfa reductasa, ingresa a las células del folículo y activa los receptores de la testosterona, por lo cual hay una activación de la producción de proteínas androgénicas, producen 3 alfa y beta androstenodiona, activadora de la estimulación del crecimiento del folículo. (17)

Es decir que, si por biología molecular encontramos “genes regulados en más”, para la producción de 3 alfa y beta androstenodiol, habrá hirsutismo, y ya no es idiopático. Gráfico X.

Todas estas patologías genéticas, están hoy siendo comenzadas a estudiar desde el genoma humano. Y hay nuevos procedimientos para cambiar estos genes dañados desde el laboratorio mediante técnicas cada vez más económicas, sensibles y simples. Un ejemplo de estas es el CRISPR-Cas-9. Metodología ya empleada en enfermedades genéticas como las fibrosis quísticas, hemofilia, etc. (28)

Gráfico X: Hirsutismo idiopático:



El auténtico hirsutismo idiopático se caracteriza por ser un hirsutismo leve o moderado, que puede ir o no asociado a acné, con menstruación, ciclos normales con ovulación.

Dependerá del tipo de técnica y su sensibilidad para detectar la causa del androgénismo. Por esto la variabilidad de resultado: va de 50% a 1 o 2%, acorde a los distintos autores.

Hipersensibilidad del receptor de ACTH, asociado a una doble mutación de su gen. La activación de los queratocitos y fibroblastos cutáneos, pueden activarse y actuar sobre el bulbo sebáceo. Otro efecto que produce hirsutismo son las alteraciones del posreceptor del andrógeno.

En los casos antes nombrados, el laboratorio solicitado es normal, se debe investigar los receptores y postreceptores (biología molecular).

En los casos en que no sea posible encontrar hiperandrogenemia la expresión *hirsutismo de causa no precisada o hallada* sería una mejor expresión semántica y científica (29)

Reflexiones:

- El hirsutismo idiopático, es el mas raro de los casos, por lo general, en las pacientes adolescentes que consultan, es secundario a otra patología o el inicio de alguna de ellas.
- Es indiscutible que en esta etapa de la vida es un problema que afecta no solo el aspecto orgánico de una paciente sino su autoestima.
- Lo más importante es tener en claro los procesos biológicos que hacen que una paciente tenga hiperandrogenismo y cómo podemos ir descubriendo su etiología.
- Siempre ante una paciente de estas características el tratamiento será interdisciplinario, y aquí en este equipo entrará la cosmetóloga, o dermatólogo/a.
- Si está asociada a otras patologías que involucren su fertilidad según su edad y deseo de embarazo, se trabajara con especialistas en el tema.
- No debemos olvidar las distintas posibilidades no solo cosméticas sino de protección de sus ovarios, o tratamiento de la glándula suprarrenal, u otro tipo de patología asociada.
- El factor hereditario, idiopático se detecta con una buena anamnesis.
- El hiperandrogenismo no siempre es la expresión de una patología secundaria.
- Con una buena anamnesis se puede llegar a dilucidar cuando el hiperandrogenismo es secundario a patología o no.
- Es importante seguir un flujograma de estudios complementarios, para no cometer errores en el diagnostico ni en el tratamiento.
- Siempre se deberá realizar un abordaje interdisciplinario, ya que es una patología con estigmas físicos a una edad en donde estos son sumamente fuertes en la estructura física de la paciente.

Referencias:

1. Escobar Morreale, HF. Diagnosis and management of hirsutism. Ann N Y Acad Sci. 2010. 1205:166-174.
2. Sadat Hosseini M, Ramezani Tehrani F, Azizi F. The lack of association between idiopathic hirsutism and metabolic disturbances: Iranian PCOS Prevalence Study. Gynecol Endocrinol. 2013 Sep;29(9):821-5.
3. Escobar Morreale, HF. Diagnosis and management of hirsutism. Ann N Y Acad Sci. 2010. 1205:166-174.
4. Wallis L. Hiperandrogenismo: Hirsutismo and amenorrhea. Textbook of Womens Health. Lippincott-Raven 1998.
5. Kalve E, Klein JF. Evaluation of women with Hirsutism. American Family Physician, 1996;54:117-124.
6. -Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg, KI, Austen F. Dermatología en medicina general, tomo I, cuarta edición. Pag. 47).
7. Marshburn P, Carr B. Hirsutism and virilization. Postgraduate Medicine 1995;97:99-106.).
8. Daldevich, D.; Giurgiovich, A. Fisiología endocrinológica de la Pubertad". Capítulo en el libro 1. de la Unidad II. Pubertad-Adolescencia. En el libro Avances en endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y de la Reproductiva (SAEGRE). Editorial ASCUNE Hnos. Pag. 119 a
9. -Conn J, Jacobs H. Managing hirsutism in gynaecological practice. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1998;105:687-696.
10. -Haseltine F, Redmond G, Wentz A, Wild R. Proceedings of a symposium. An NIH Conference: Androgens and Women's Health. The American Journal of Medicine 1995;98 (Suppl 1A).
11. Kalve E, Klein JF. Evaluation of women with Hirsutism. American Family Physician, 1996;54:117-124, "Características clínicas de las adolescentes con hiperplasia suprarrenal atípica"
12. Giurgiovich, M. Domínguez, T. Mila, J.M. Méndez Ribas. Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires. Año 2002. Volumen 33. N° 176.
13. Yildiz, BO.; Bolour, S.; Woods, K y col. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update. 2010.16: 51-64
14. Catteau-Jonard, S.; Cortet-Rudelli, C.; Richard-Proust, C. y col. Hyperandrogenism in adolescent Girls. In Sultan, C. (ed). Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence-Based Clinical practice. 2nd, revised and extended edition. Karger. Endocrine Development. Editor: E. E. Mullis. Vol 22. 2012. Pag 181-193.
15. Kinga Siemaszko, Moses Nora. Síndrome de exceso de andrógenos e hiperandrogenismo em la adolescência. Em 2ª edición. Manual de Ginecologia Infante Juvenil. Sociedad Argentina de Ginecologia Infante Juvenil. Editorial. Ascune hnos. Buenos Aires 1985, 2580.

16. Klein Zighelboim, Gallardo Jugo, B.; Chavez, Pastor, Atlas de dismorfología pediátrica. Fondo Editorial del Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima. Peru. 2012. Pag. 363
17. Siemaszko, K.; Giurgioyovich, A. Hirsutismo idiopático. E. Ginecología Infanto-juvenil. Un abordaje interdisciplinario. Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil. Edit. Journal, Buenos Aires. Pag. 300-306, 2015.
18. . Zaydfudim V, Stover DG, Caro SW, Phay JE. Presentation of a medullary endocrine neoplasia 2A kindred with Cushing's syndrome. Am Surg. 2008 Jul;74(7):659-61
Zaydfudim V, Stover DG, Caro SW, Phay JE.
19. Manuel Morales Cantú, Dra. María Enriqueta Morales Barrera, Morales Cantú M y col. Síndrome de SAHA. Presentación de un caso familiar y revisión de la literatura. Síndrome de SAHA. Presentación de un caso familiar y revisión de la literatura Rev Cent Dermatol Pascua • Vol. 8, Núm. 2 • May-Ago 1999.
20. Bussy, RF.; Gatti, C.; Guardia, CP Síndromes dermathogicos. En Bussy, RF.; Gatti, C.; Guardia, CP. (Ed). "Fundamentos de dermatología clínica". Edi Journal.2011. 291.
21.) Lin, KK, Kumar, V, Geyman, M y col. Circadian clock genes contribute to the regulation of the hair follicle cycling. Plas Genet. 2009. 5: 100-167.
22. Randall, VA. Androgens and hair growth. Ther 2008. 21:314-328.
23. Comacchi C, Bencini PL, Galimberti MG, Cappugi P, Torchia D. Topical photodynamic therapy for idiopathic hirsutism and hypertrichosis. last Reconstr Surg. 2012 Jun;129(6):1012e-1014e.
24. Yang GL, Zhao M, Wang JM, He CF, Luo Y, Liu HY, Gao J, Long CQ, Bai JR. Short-term clinical effects of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for facial acne conglobata: an open, prospective, parallel-arm trial. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2013 Oct;29(5):233-8.
25. (Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. Clin Endocrinol (Oxf). . 2013 Aug 29.: 10.11).
26. Lumachi F, Basso SM. Medical treatment of hirsutism in women. Curr Med Chem. 2010;17(23):2530-8. Review.
27. Lazar L, Meyerovitch J, de Vries L, Phillip M, Lebenthal Y. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades. Clin Endocrinol (Oxf). . 2013 Aug 29.: 10.11).
28. Ormond, EK.; Mortlock, DP.; Scholes, DT, et al. Human Germile Genome Editing. Am. J HUM Genet.2017. Aug : 101(2):167-176.
29. V F. Varillas Solano, A. Jara Albarrán, D. Blumenkron Romero, G. González Girón. «On the misnamed «idiopathic hirsutism». 2013.

1. Médica (UBA), Doctora en Medicina (UBA), Especialista en Ginecología y Obstetricia (Ministerio de salud de la Nación), Ex Fellow del National Children's Hospital de Washington DC.USA, Certificada en Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ y FIGIJ), Ex-Médica de Planta Honoraria del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas "José de San Martín" UBA, ExJefa de la Unidad de Atención Integral del Adolescente del HIGA "Evita Pueblo" de Berazategui, ExPresidente de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ). Medica consultora de OPS, Washington y del "Institute Alan Guttmacher" de EE.UU., Coordinadora del área de Ginecología de " Fundación ADOS".

Fases de Investigación Clínica

Mariano Grilli

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Libre. Cátedra de Ginecología "B" y Cátedra Libre Medicina y Mujer.

Universidad Nacional de La Plata

Director Científico del Instituto de Ginecología de Mar del Plata. info@igmdp.com.ar

Director Portal Académico ObGin. info@obgin.net

des un físico que en 1980 en el **CERN** desarrolló "Enquire" un pequeño programa que permitía enlazar ideas. Años después lo transformó en algo mejor, naciendo en 1989 el lenguaje de la web, el html (Hypertext Markup Language), con ayuda de su colega Robert Cailliau. En 1991 el lenguaje se puso a disposición de la comunidad. Un estudiante llamado **Marc Andressen** que estaba en el NCSA viajó por red, lo encontró y escribió el primer navegador: **Mosaic**. Este se convirtió en **Netscape Navigator** y Andressen en Presidente de **Netscape Communications Corporation**. Podemos decir que la combinación de tecnología y momento se produce cuando estalla la web en 1994. (**A. Bartolomé**)

El Informe Mundial sobre la Educación (1998) de la UNESCO expresa que las nuevas tecnologías constituyen un desafío a los conceptos tradicionales de enseñanza y aprendizaje, pues redefinen el modo en que profesores y alumnos acceden al conocimiento, y por ello tienen la capacidad de transformar radicalmente estos procesos. Hasta no hace mucho, las clases tradicionales estaban centradas en el profesor, aisladas del entorno, con modalidad pasiva de transmisión de la información, donde existían límites en el conocimiento, se exponía y listo. Las TIC están produciendo el cambio en estas conductas clásicas, afrontando los nuevos desafíos educativos con éxito, aprovechando las nuevas tecnologías y aplicándolas al aprendizaje, con el fin de transformar el paradigma tradicional educativo. (**UNESCO**)

Entonces, qué nos propone el uso de las TIC: inmaterialidad, interconexión, interactividad entre los sujetos y con la información, instantaneidad, calidad y flexibilidad de la imagen y sonido, digitalización, influencia sobre los procesos (sociedad, educación, investigación y en la medicina); rapidez en el desarrollo e implantación de las innovaciones; penetración en todos los sectores; desarrollo de nuevos lenguajes (informático y multimedia); distribución de la información no lineal; diferenciación y segmentación de los usuarios según sus pretensiones o especialidades; preferencia hacia la automatización y sistematización en el funcionamiento y el uso de las tecnologías; pluralidad de tecnologías y, capacidad de almacenamiento formidable para depositar información. (**F. Lizaraso Caparó**)

También en el área educativa propone múltiples usos como, recurso didáctico, objeto de estudio, medio de comunicación y medio para la administración y gestión de investigación. (**S.M. Santoveña Casal**) Y en el quehacer diario de los médicos, están instaladas mediante la informatización de historias clínicas, digitalización de imágenes radiológicas e interconsultas vía web. Es de esperar entonces, que sea la herramienta fundamental para potenciar la instalación definitiva en la EMC dentro de las opciones educativas disponibles. (**A. Margolis**)

Impacto en la educación

Cuando se habla de implementación de TIC en la educación, se hace referencia a una educación virtual dentro del PEA, es decir, una clase no física, reemplazada en muchos casos por sitios Web de depósito o desarrollo de contenido y tareas, donde el profesor físicamente está presente a través de los instructivos o por medios de comunicación sincrónica o asincrónica y el estudiante a distancia interactúa con el profesor u otros estudiantes a través de las herramientas de comunicación desarrolladas tal efecto. Sus principales componentes son: a) la plataforma virtual de enseñanza, b) el tutor, c) el contenido y tareas del curso d) el estudiante y d) el uso de computadoras como mediador de aprendizaje. (M. Villarroel-Mareño y col)

Un campus virtual (**CV**) es el lugar para la enseñanza, aprendizaje e investigación creado mediante la confluencia de múltiples aplicaciones de las TIC: internet, la web, comunicación electr&oa

La investigación básica, clínica y epidemiológica convergen dentro del ámbito de la farmacología cuando se procede a investigar una nueva droga. La investigación de un medicamento comienza por su estudio químico en el laboratorio y farmacológico en animales, luego prosiguen con las fases clínicas en seres humanos y posteriormente la vigilancia epidemiológica cuando el nuevo medicamento se encuentra en el mercado.

Estos pasos se encuentran estandarizados universalmente, pudiendo tardar más de 5 años desde su investigación química hasta que se aprueba para su comercialización. Si bien durante este tiempo la investigación farmacológica es efectuada en seres humanos, el seguimiento se efectúa mediante técnicas observacionales bajo estricto rigor científico, en pos de valorar y evaluar la respuesta del medicamento o de otros potenciales uso.

Antes de que un medicamento se pueda administrar a los seres humanos, se debe investigar sus actividades farmacológicas y toxicológicas en sistemas in vitro y en animales. Las actividades de los laboratorios farmacéuticos dirigidas al desarrollo de los medicamentos nuevos están organizadas de tal manera que las sustancias químicas se investigan sistemáticamente, dependiendo del tipo de medicamento, utilizando sistemas de prueba bioquímicos, fisiológicos, conductuales y farmacológicos, en la búsqueda de sustancias que posean la actividad deseada. Esta investigación es de vital importancia para la industria químico-farmacéutica, por lo que es claro que sólo es aceptable para los Laboratorios garantizar la investigación de la más alta calidad.

De cualquier manera, se requiere una cantidad enorme de investigación para progresar del descubrimiento inicial hasta obtener un producto terminado. Los químicos se ven en la necesidad de crear o aislar hasta 5.000 sustancias diferentes para lograr obtener un solo medicamento que se introduzca al mercado. Esto muestra a las claras, la fuerte inversión de recursos en la investigación clínica que realizan las compañías farmacéuticas, la asignación de expertos en esta disciplina y la concesión a estos de poder de decisión real en el sistema de investigación y desarrollo.

El problema crucial en la investigación de un nuevo medicamento es que en un momento dado debe aplicarse por primera vez en el hombre. Estos riesgos se logran minimizar mediante: 1) la exigencia de un estudio experimental previo completo y 2) graduando su uso en el hombre por pasos bien controlados y comenzando con investigaciones restringidas en pocos individuos sanos para pasar por distintas etapas que lleven hasta el uso público (comercialización) del medicamento (3). Antes de proponer el uso generalizado de cualquier

innovación terapéutica o profiláctica y después de que se conocen razonablemente su técnica o composición, los efectos en especies inferiores y se tiene la firme sospecha de su posible utilidad, se realizan los ensayos clínicos controlados dentro de las distintas fases clínicas.

Cuando se decide implementar la primera administración del medicamento a los seres humanos, toda la información disponible está fundamentada en los datos obtenidos en estudios con animales; y por lo tanto, se trabaja con la premisa de que la toxicidad demostrada en animales, o la falta de la misma, es relevante para los seres humanos. Sin embargo en algunos casos las decisiones tomadas basadas en estos criterios son bastante inciertas. Por tanto, es común el hacer decisiones conservadoras, y considerar la aparición de cualquier efecto tóxico serio en animales como una razón para rechazar la administración del medicamento a los seres humanos. Esta decisión puede ser equivocada, porque algunos tipos de efectos tóxicos son especie específicos siendo probable que, ocasionalmente, nuevos medicamentos potencialmente útiles, se rechacen innecesariamente.

El desarrollo de medicamentos, como negocio, es difícil, caro y está sujeto a altos riesgos. En primer término, la investigación preclínica (que incluye sistemas de información, planificación y evaluación de programas, síntesis orgánica, cernimiento y comprobación de actividades, estudios de metabolismo, comparación con compuestos análogos propios y de la competencia, toxicología elaborada y otros) es extraordinariamente costosa. Muy pocas sustancias sometidas a estudios preclínicos merecen ser siquiera consideradas para su posterior desarrollo clínico. Cuando una sustancia nueva ha resultado efectiva en pruebas clínicas, puede todavía ser retirada ante la aparición toxicidad o efectos colaterales imprevistos.

. El primer requerimiento de las pruebas preclínicas debe ser el de establecer la eficacia de la droga en un modelo animal y determinar la relación dosis respuesta. Uno de los principales objetivos de los estudios de farmacología preclínica es brindar una guía ante la difícil pregunta sobre cuál es la dosis inicial que debe ser administrada en el hombre.

Los estudios farmacológicos se realizan en animales de experimentación y también pueden hacerse en líquidos orgánicos o tejidos extraídos del hombre (plasma, glóbulos, biopsias, etc). Suponen que estos estudios pueden extrapolarse al hombre, pero tropiezan con tres tipos de inconvenientes:

Existen importantes diferencias entre especies. Particularmente farmacocinéticas, pero también farmacodinámicas.

Ciertos efectos, por ejemplo, los psíquicos: angustia, depresión o los neurológicos: cefaleas, mareos, zumbidos, etc. Muchas veces pasa inadvertidos en los animales de experimentación, aunque se produzcan.

Existe una gran diferencia entre el animal sano, habitualmente usado y el hombre enfermo, en el que deberá usarse el medicamento. Los progresos de la patología experimental no han sido suficientes y en la mayoría de los casos la eficacia del medicamento debe inferirse en forma muy indirecta.

Los estudios preclínicos determinan las acciones farmacológicas de la sustancia, al mismo tiempo que su mecanismo de acción, la especificidad de su efecto, y la toxicidad. Puesto que todo medicamento tiene el potencial de producir efectos tóxicos, se conducen estudios de toxicidad en animales, siguiendo protocolos bien definidos. Antes de que un medicamento sea probado en el hombre es necesario que haya demostrado dos tipos de requisitos:

químicos: pureza y estabilidad

farmacológicos:

farmacocinéticos: posibilidad de ingreso y cierta permanencia en el organismo vivo

farmacodinámicos: eficacia e inocuidad

Pese a todas estas limitaciones de la fase preclínica, ella es indispensable porque constituye la única información válida que se puede recoger antes de la experimentación humana. Sus normas se han hecho muy estrictas e incluyen:

ensayos farmacológicos: de eficacia y farmacocinética

ensayos toxicológicos:

toxicidad aguda
toxicidad por administración prolongada
toxicidad especial:

carcinogénesis
mutagénesis
teratogénesis
efectos sobre la fertilidad

Se usan pruebas toxicológicas para determinar la toxicidad de un medicamento y/o sus metabolitos en varios sistemas biológicos con el objeto de poder predecir el riesgo potencial en seres humanos. Tradicionalmente las pruebas de toxicidad consisten en estudios agudos, subagudos y crónicos diseñados para determinar los efectos generales del compuesto sobre sistemas animales. Actualmente, el requisito de evaluar el efecto del medicamento sobre la reproducción, lo mismo que el potencial carcinogénico o de daño genético es requerido por las Agencias Reguladoras, para la mayoría de los medicamentos. Estas investigaciones se ejecutan antes e iniciar los ensayos clínicos.

Los estudios agudos de toxicidad son aquellos que implican la administración de una dosis única, o unas pocas dosis administradas con intervalos idénticos, en el lapso de 24 hs. Los estudios de toxicidad de larga duración (subagudos y crónicos) son aquellos que involucran la administración diaria de medicamentos por períodos que varían de unos pocos días a varios años. En general, se requiere que se ejecuten investigaciones en un mínimo de tres especies diferentes de mamíferos (una de las cuales no debe pertenecer a los roedores). Primero se determina la dosis (dosis única) letal mediana aguda (LD 50). Después se hace una serie de pruebas utilizando diferentes rutas de administración para obtener información sobre el espectro de dosis no tóxicas y las dosis letales, lo cual provee alguna información sobre la dosis aproximada en los seres humanos. Al mismo tiempo se estudia la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación del medicamento.

Los experimentos sobre toxicidad prolongada pueden no ser necesarios si los medicamentos (como los anestésicos locales y generales) son de aplicación eventual, pero son indispensables para los de administración repetida. Estos estudios suelen completarse una vez que se han hecho los primeros ensayos en el hombre, porque de esa manera se puede elegir mejor el animal de experimentación más apropiado, de acuerdo a la farmacocinética y al tipo de toxicidad mostrados.

Los estudios de toxicidad de larga duración están dirigidos a determinar los efectos tóxicos (conductuales, fisiológicos e histopatológicos) cuando un medicamento se administra repetidamente; lo mismo que a determinar la relación dosis respuesta de tales efectos. Es

importante también el identificar el órgano blanco del efecto tóxico, evaluar la reversibilidad, y los factores que influyen en tal efecto tóxico (sexo, edad, estado nutricional).

Los estudios toxicológicos en animales son en general buenos indicadores de la toxicidad relacionada con la dosis en humanos; mientras que las reacciones adversas no relacionadas con la dosis (reacciones alérgicas o determinadas genéticamente), no se detectan normalmente durante las pruebas tradicionales de toxicidad. De tal manera que la primera administración de un medicamento en seres humanos, aún representa algún riesgo, que debe ser considerado cuidadosamente. Para los ensayos de toxicidad se exige el uso de varias especies animales, incluyendo no roedores. Esto permite cubrir, en parte, las posibilidades de diferencias con los humanos.

De acuerdo con la definición del Royal College of Physicians de Londres, "un voluntario sano es un sujeto que, según la información disponible, no padece ninguna enfermedad significativa con relevancia para el estudio propuesto, cuyas proporciones corporales y peso están dentro de los límites normales, y que tiene un estado mental que le permite comprender y otorgar su consentimiento válido para el estudio".

Fases clínicas

Estos esquemas de las fases no son rígidos y deben adaptarse a las distintas circunstancias. Por ejemplo: algunos medicamentos, como los correspondientes al sistema nervioso autónomo, los hipnóticos, o los anestésicos locales o generales, pueden probar su eficacia en la fase I. En cambio, otros, como los antitumorales, con efectos adversos predecibles, deben ensayarse desde el principio en personas que puedan recibir beneficios terapéuticos.

Estudios de Fase I

Los primeros ensayos en el hombre o fase I suelen realizarse en personas adultas sanas, voluntarias, de entre 20 y 50 años, controladas e internadas durante el ensayo una vez que hayan finalizados los estudios farmacológicos en animales. Comienzan con dosis únicas con incrementos graduales, y luego con dosis múltiples que pueden aplicarse a una sola persona a la vez, hasta cubrir el rango de las posibles dosis terapéuticas.

En esta fase se busca determinar: 1) la farmacocinética del medicamento en el hombre (absorción, distribución y eliminación), 2) la tolerancia a la dosis, 3) la posible aparición de efectos adversos. Pueden ser estudios sin grupo control y sin anonimato. La responsabilidad recae en el especialista en Farmacología Clínica quien cuenta además con los siguientes colaboradores: toxicólogos, bioquímicos, biofarmacéuticos y estadísticos.

En la fase I puede ser la única ocasión, a lo largo de todo el desarrollo clínico, en la que se puede medir la concentración de un fármaco en el plasma de sujetos expuestos a dosis altas. Por tanto, debe analizarse la relación existente entre los niveles de fármaco en plasma y los acontecimientos adversos o los efectos farmacológicos observados. Los resultados obtenidos pueden ser decisivos para continuar o bien cancelar el desarrollo clínico. Si las

reacciones adversas se consideran inaceptables, o bien si los resultados evidencian una mala absorción o una eliminación excesivamente rápida, se puede optar por abandonar el proyecto.

La selección de la dosis inicial es difícil. Como se mencionó anteriormente, los estudios en animales sobre el metabolismo y la toxicidad del medicamento son de utilidad limitada para la selección de la dosis inicial. Una regla de sentido común es empezar con una dosis que corresponda entre 1/10 y 1/5 de la dosis máxima tolerada (en mg/kg) por la especie animal más sensible, asumiendo un peso promedio de 70 kg para un adulto. La dosis del medicamento se aumenta gradualmente hasta que se alcanza la dosis efectiva estimada o se desarrollan efectos colaterales. El protocolo incluye entre seis y nueve individuos por dosis, pero pueden utilizarse hasta 20 o 40. Se utiliza placebo y administración doble-ciego. También se pueden realizar estudios de tolerancia con dosis múltiples en voluntarios sanos, pero puede que sea éticamente más aceptable y más eficiente el ejecutarlos en pacientes.

Las denominadas unidades de fase I pueden estar ubicadas en instituciones hospitalarias o académicas, en centros de investigación privados o, en algunos casos en los departamentos de investigación y desarrollo de los laboratorios farmacéuticos. Aunque las unidades de fase I deben estar situadas cerca de los servicios de un hospital, siempre deberán tener su propio equipamiento de reanimación, incluyendo un desfibrilador, instrumentos para intubación y la respiración asistida, así como medicamentos para tratar urgencias médicas o eventuales reacciones adversas, etc. Los participantes en estudios fase I están sometidos a supervisión intensiva, incluyendo examen físico diario, determinación de presión arterial, pulso, registro de electrocardiograma y encefalograma, pruebas funcionales para detectar toxicidad hepática, renal y hematológica. Las reacciones adversas graves durante los estudios fase I son raras.

Cuando se realiza el ensayo de dosis múltiples, las dosis a usar y los intervalos de administración son decididos en función de los resultados observados con las dosis únicas. Uno de los objetivos de los estudios a dosis múltiples es definir las reacciones adversas limitantes y el margen de seguridad de los fármacos. Por tanto, una de las dosis debe ser, como mínimo, lo suficientemente alta como para producir algún síntoma leve (aunque tolerable). El otro objetivo es alcanzar el estado de equilibrio con respecto a la concentración del fármaco en el organismo, hecho que ocurre al cabo de un tiempo correspondiente a 5 veces la semivida del fármaco. La duración de estos estudios dependerá de la naturaleza del medicamento y de la intención de uso clínico que se tenga para el mismo. Cuando un medicamento esté destinado al tratamiento crónico de una enfermedad, los estudios de dosis repetida en fase I deberán tener una duración mínima de 4 a 6 semanas.

Los ensayos que se realizan en la fase I aportan una información sumamente importante, sobre todo acerca de la tolerabilidad y la farmacocinética. No obstante, la dosis máxima tolerada puede ser diferente en los voluntarios sanos y en los pacientes. La determinación, en voluntarios sanos, del perfil farmacocinético, y sobre todo del tiempo de semivida de eliminación, ayuda a diseñar la pauta terapéutica para los posteriores estudios de búsqueda de dosis.

Los estudios clínicos, instrumentales y de laboratorio iniciales y de control, fijados por protocolo se deben realizar dentro de la semana previa a la administración del nuevo medicamento, 24 hs después de la administración y 24 hs después de la terminación del período de observación de 5 a 7 días en los estudios de dosis única y semanalmente en los estudios prolongados. Además, se realizarán estudios especiales en todos aquellos casos en que la toxicología animal haya detectado una cierta selectividad tóxica del medicamento sobre un determinado órgano o sistema.

El tiempo que demandan los estudios esenciales concernientes a la fase I para poder pasar a la fase II es de 6 a 8 meses, aunque la realización del programa completo de estudios de esta fase puede demandar hasta 2 años.

Estudios de Fase II

En la fase II el medicamento se ensaya en personas enfermas para probar su eficacia terapéutica y determinar la amplitud de variación de la dosis. Se evalúa la eliminación del medicamento por el organismo, debido a que los pacientes pueden metabolizarlo de manera diferente a los sujetos sanos. Los pacientes que ingresan a esta fase, no deben estar bajo ningún tratamiento farmacológico activo y estar libres de alteraciones hematológicas, hepáticas, renales, cardíacas u otras enfermedades que pudieran incidir en los resultados.

Para dar comienzo a estos estudios es indispensable que los encargados de planearlos y realizarlos tengan un perfecto conocimiento de toda la información recogida en la fase preclínica. Es por ello muy conveniente un contacto directo, personal, entre los investigadores que han intervenido en dichos estudios y los que planean los clínicos, para una discusión completa de los riesgos y las precauciones a tomar.

Suele dividirse en dos partes: fase II temprana y fase II tardía. La primera o fase II temprana es la única que se incluye en los estudios iniciales en el hombre. En ella se usan grupos reducidos de pacientes, estudiados con controles, pero sin anonimato (o ciego).

Al concluir con estudios de fase II temprana y antes de seguir adelante, debe haberse:

- a. establecido que el nuevo compuesto puede ser administrado al hombre con seguridad y riesgos controlados
- b. provisto de la información farmacodinámica y farmacocinética suficiente como para dar base a los ensayos terapéuticos subsiguientes.

Los ensayos fase II tardíos, están dirigidos a establecer la eficacia del medicamento en reducir las manifestaciones de una enfermedad específica y a comparar su eficacia y efectos indeseables con aquellos de otros medicamentos registrados con propósito similar.

Los objetivos son: evaluar la eficacia terapéutica, elegir la dosis definitiva, completar los estudios farmacocinéticos y detectar reacciones adversas. Los responsables son los investigadores clínicos (expertos en el tratamiento de las patologías a las que va dirigido el medicamento en estudio) y especialista en farmacología clínica. Los secundan un equipo de bioquímicos, biofarmacéuticos, toxicólogos y estadísticos.

Se utilizan grupos reducidos de enfermos, y se incluyen controles y técnicas de anonimato (o ciego). El uso del doble anonimato es indispensable para establecer el verdadero valor terapéutico del nuevo medicamento en la gran mayoría de los casos. Un número característico de enfermos incluidos en la fase II sería el de 200 y puede demandar entre 12 y 18 meses para su culminación, pero existen amplias variaciones de acuerdo con la naturaleza de los experimentos.

Al concluir los estudios de fase II tardía, debe haberse:

- a. establecido la eficacia clínica y la incidencia de efectos adversos en una población de pacientes
- b. definido los esquemas de dosificación más convenientes
- c. proporcionada la suficiente información farmacodinámica y farmacocinética (incluyendo metabolismo) como para orientarse hacia el uso óptimo del medicamento.

Estudios de Fase III

La fase III es una extensión de la fase IIb, diferenciándose de esta por utilizar un número mayor de pacientes expuestos durante más tiempo al medicamento.

En un estudio fase III, la comparación ideal, para poder contestar la pregunta que el investigador se plantea, es hacerlo frente "al mejor tratamiento existente" en la situación clínica estudiada. Si la opción elegida es la de utilizar dos fármacos activos, la comparación debe ser correcta pero además honesta. Mediante modificaciones en las pautas de dosificación, siempre es posible plantear comparaciones en las que nuestro producto juegue con ventaja y resulte, con seguridad, ganador.

Esta fase consiste en el estudio sistemático del medicamento en una población más heterogénea de pacientes, para determinar su ubicación terapéutica en los distintos tipos de enfermos, comparándolo con los medicamentos ya en uso. Se determinarán también los efectos adversos, en situaciones más aproximadas a las que se encontrarán después de su autorización, por períodos más prolongados y teniendo en cuenta la posibilidad de interacciones con otros medicamentos.

Estos estudios corresponden a los ensayos doble-ciego, controlados con distribución al azar ejecutados en un número suficiente de pacientes con el objeto de proveer información que permita el análisis estadístico de la eficacia y seguridad del medicamento. Se realizan en salas de hospitales o sanatorios, frecuentemente se hacen estudios multicéntricos y el número característico de pacientes es de 2000, aunque en este caso las variaciones son aún mayores que en el de las otras fases. El equipo debe incluir clínicos (generales o especialistas, según los casos) a cuyo cargo directo estarán los enfermos, trabajando en estrecha colaboración con el resto del equipo.

En la selección de los pacientes candidatos a participar deben respetarse algunos postulados básicos. En primer lugar, el grupo participante debe ser representativo de una futura población de pacientes, a los cuales se les aplicará las conclusiones obtenidas en la experiencia. Entre los criterios de inclusión se deben considerar:

1. la definición de la enfermedad en estudio
2. los factores que caracterizan a la enfermedad en estudio
3. las características principales de los candidatos a participar

Entre los criterios de exclusión se cuentan:

1. los trastornos subyacentes (insuficiencia renal o hepática)
2. los tratamientos concomitantes que puedan interferir en el resultado
3. el embarazo establecido, la posibilidad del mismo o la lactancia
4. cualquier contraindicación para alguno de los tratamientos evaluados

El programa de ensayos suele comprender estudios doble ciego de eficacia y seguridad:

- a. comparando el nuevo medicamento con placebo y con tratamientos conocidos
- b. en pacientes que representen a los futuros destinatarios del medicamento
- c. con una duración que esté en relación con el carácter agudo o crónico de las enfermedades que serán tratadas con el medicamento
- d. en diferentes áreas demográficas
- e. con menores exclusiones al protocolo que las establecidas en fase IIb

Los procedimientos utilizados para evaluar toxicidad clínica son similares a los empleados en estudios fase I. Sin embargo, los estudios fase III proveen una mejor información debido a que se utiliza una muestra de población más grande.

La fase III es la que emplea la mayor cantidad de recursos humanos y económicos y su duración puede ser de 24 a 40 meses o aún mayor y está determinada por el tipo de estudios prolongados requeridos para ese medicamento. Los programas de estudios suelen ser revisados regularmente para ajustar aspectos del plan original en función de los resultados que se van obteniendo.

Cuando sea necesario, se incluirán estudios pediátricos y geriátricos. También serán necesarios estudios en el mismo medio en que se utilizarán los medicamentos, contemplando las modalidades terapéuticas y las costumbres y actitudes de médicos y pacientes, que las características culturales señalen en cada país o región.

Al finalizar esta fase, se somete el medicamento a consideración de las autoridades sanitarias para su aprobación ya que los ensayos correspondientes a la fase III deben ser la base sobre la que se juzgue la conveniencia o no de la aprobación del medicamento. Si los estudios en seres humanos indican que el compuesto puede ser un agente terapéutico eficaz y seguro, el fabricante puede presentar una solicitud al organismo regulador correspondiente (ANMAT en la Argentina) para obtener una licencia para comercializar el medicamento nuevo.

Estudios de Fase IV

La fase IV comienza después que el medicamento ha recibido una licencia para su comercialización.

Hay dos tipos de estudios de fase IV. Unos son los que intentan profundizar en el conocimiento que ya se tiene sobre el medicamento y otros son los específicos de farmacovigilancia que comprenden estudios de postcomercialización, los que pueden corresponder a exigencias de las autoridades sanitarias como condición indispensable para la aprobación del registro. También puede ser dependiente del Laboratorio promotor en su deseo de ampliar las indicaciones del fármaco o en su efecto sobre la calidad de vida.

En los años siguientes al inicio de la venta, el desempeño del medicamento se evalúa ya que puede suceder que el uso extensivo del producto resulte en el descubrimiento de efectos indeseables relativamente raros, toxicidad crónica desarrollada solamente después de años de exposición (cáncer), interacciones con medicamentos previamente desconocidas, usos potenciales nuevos o recomendaciones sobre esquemas de dosificación más apropiados. Estos son los que intentan profundizar en el conocimiento que ya se tiene sobre el medicamento a través de:

- a. la definición de grupos de pacientes respondedores y no respondedores
- b. la comparación del nuevo medicamento con medicamentos ya existentes en diferentes mercados
- c. la extensión del conocimiento en grupos poblacionales no específicamente estudiados en las fases previas

Cuando un fármaco se registra, el conocimiento que de él disponemos es limitado; quedan aún multitud de interrogantes por contestar. Y ello ocurre a pesar de que el ensayo clínico se considera unánimemente como el método científico más riguroso para poner a prueba una hipótesis. Pese a ello, las fases I, II y III del ensayo clínico no pueden responder a multitud de preguntas, por lo que el seguimiento de la aplicación del medicamento se le ha denominado "farmacoepidemiología", entendida como la "aplicación del conocimiento, el método y el razonamiento epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos o adversos) y los usos de los fármacos en las poblaciones humanas".

El fármaco puede permanecer con la denominación de "medicamento nuevo" por varios años hasta que la oficina reguladora tenga confianza de que se ha acumulado información adicional suficiente a partir del uso más amplio, para justificar la liberación del control estricto aplicado a los medicamentos nuevos. Mientras el producto tiene la denominación de medicamento nuevo, el fabricante tiene la obligación de comunicar cualquier información nueva con relación a su seguridad o eficacia. La agencia reguladora posee el derecho de suspender la notificación de aceptación concedida a un medicamento nuevo, si el hacerlo es en beneficio público debido a hallazgos tales como falta de eficacia o toxicidad frecuente y/o seria. De tal manera que la evaluación del desempeño de un medicamento no se suspende cuando el producto obtiene aprobación y la licencia para la comercialización. Los médicos deben evaluar constante y críticamente los efectos clínicos de los medicamentos antiguos y nuevos.

En los ensayos de fase III como son de corta duración con un número de pacientes insuficiente, no pueden determinar con el poder estadístico necesario, las diferencias entre los grupos con respecto a las variables de eficacia más objetivas y "duras" (tiempo de supervivencia o tiempo hasta la aparición de complicaciones cardiovasculares) y los acontecimientos adversos graves o mortales. La realización durante la fase IV de ensayos clínicos complementarios de más larga duración y con muestras mayores puede permitir, junto con el matanálisis de la totalidad de los estudios realizados, una determinación más fiable de la relación beneficio (efectividad) - riesgo.

Mediante la farmacovigilancia (para algunos autores), es cuando comienza la verdadera vida de un medicamento ya que es el período en que se puede acceder al conocimiento completo del mismo. En esta se pueden detectar efectos adversos raros, nuevas posibilidades terapéuticas, asociaciones, interacciones y muchas acciones más que surgen de una completa interacción medicamento - paciente - medio ambiente.

La evaluación final del medicamento solo puede hacerse después de haber sido puesto a disposición del Cuerpo Médico y a través de su uso extenso en esas condiciones. Así, podrán descubrirse efectos adversos que por su frecuencia o por ser influídos por factores no existentes en las condiciones controladas en los experimentos, no han sido detectados en las fases anteriores. Es importante la comunicación de las observaciones individuales a alguno de estos centros. Es el paso difícil, el crítico. El que va del hallazgo personal a la información a algún organismo capaz de valorarlo e investigarlo si hace falta. Ese primer paso se da muchas veces en forma de carta de los lectores o formas parecidas enviadas a revistas médicas. Otras son recogidas por los laboratorios de productos medicinales a través de su contacto con el Cuerpo Médico. Otras son detectadas directamente en Centros de Vigilancia Farmacológica o son comunicados a los mismos a través de formularios especiales que éstos confeccionan y envían a todos los médicos y organismos que puedan detectar comportamientos no esperados de los medicamentos.

Es importante señalar que todo ese sistema de alarma acerca del uso de los medicamentos no hace más que alertar sobre determinados hechos y que constituye un conjunto de observaciones simples. No constituyen prueba de relación causal y la mayoría de las veces sólo permiten sospechar una asociación entre determinados efectos y el medicamento. Para comprobar esa asociación o para establecer relaciones causales será necesario el uso de técnicas de observación científica (caso control o cohorte) o el desarrollo de verdaderos experimentos, clínicos o de laboratorio.

Los tiempos de investigación en una pandemia

La pandemia de COVID-19, está produciendo datos e información clínico-epidemiológica en inmensas cantidades para esta enfermedad. Gran cantidad de ensayos clínicos se están llevando a cabo, no solo acerca de vacunas, sino además sobre otros fármacos, probados para otras patologías clínicas y evaluando la potencialidad del uso de antivirales, aunque con menos controles que en una investigación clásica, para dar seguridad sobre su eficacia. Como si fuera poco, un actor que hasta hace poco no sumaba, los medios de comunicación que hacen lo suyo, informando conocimiento científico sin saber lo que comunican y el impacto que ocasiona en la población general.

Esto ocasiona, que la gente, que vive en una constante exposición a situaciones de estrés relacionada con el COVID19, miran, algunos con desconfianza, a la "ciencia", a la cual, reclaman una rápida disponibilidad de nuevas drogas y vacunas eficaces que les permitan volver a la normalidad. Sin duda, lo antes comentado, ha llevado hasta un límite nunca sospechado, la decisión de acortar los tiempos propios para desarrollar "la cura", hasta un punto que podría comprometer la validez de los métodos usados.

De todas maneras, en esta emergencia de salud pública, lo típico es ser atípico. El gobierno de Estados Unidos dio una respuesta rápida, reuniendo a agencias gubernamentales, contrapartes internacionales, instituciones académicas, organizaciones sin fines de lucro y compañías farmacéuticas para desarrollar una estrategia coordinada para priorizar y acelerar el desarrollo de las vacunas más prometedoras. Incluso ha realizado inversiones en la capacidad de fabricación necesaria bajo su propio riesgo, dando a las compañías la confianza de que pueden invertir agresivamente en el desarrollo y permitiendo una distribución más rápida de una eventual vacuna.

Una Autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés), es un mecanismo para facilitar la disponibilidad y el uso de contramedidas médicas, incluidas las vacunas, durante las emergencias de salud pública, como la actual pandemia causada por el COVID-19.

Dado esto, la Agencia Federal de Drogas y Alimentos (FDA) de este país, puede permitir el uso de productos médicos no aprobados, o los usos no aprobados de productos médicos aprobados en una emergencia para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades o afecciones graves o que pongan en peligro la vida, cuando se hayan cumplido ciertos criterios regulatorios, entre ellos que no existan alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles. Teniendo en cuenta los aportes de la FDA, los fabricantes deciden si y cuándo presentar una solicitud de EUA a la FDA.

En estos casos límites, las fases de investigación se acortan de manera abrupta. En la fase 1, la vacuna se administra a pocas personas generalmente sanas para evaluar su seguridad en dosis crecientes y obtener información temprana sobre la eficacia de la vacuna para producir una respuesta inmunológica en las personas. Los estudios de fase 2 incluyen a más personas, en los que se prueban diversas dosis en cientos de personas con estados de salud típicamente variables y de diferentes grupos demográficos, en estudios controlados aleatorios. Proporcionan información adicional de seguridad sobre los efectos secundarios y los riesgos comunes a corto plazo, examinan la relación entre la dosis administrada y la respuesta inmunológica, y pueden proporcionar información inicial sobre la eficacia de la vacuna. En la fase 3, la vacuna se administra generalmente a miles de personas a través de estudios controlados aleatorios en los que participan amplios grupos demográficos (es decir, la población a la que se le planea usar la vacuna) y se genera información crítica sobre la eficacia y datos importantes adicionales sobre su seguridad. Esta fase proporciona información adicional sobre la respuesta inmunológica en las personas que reciben la vacuna en comparación con las que reciben un control, como un placebo.

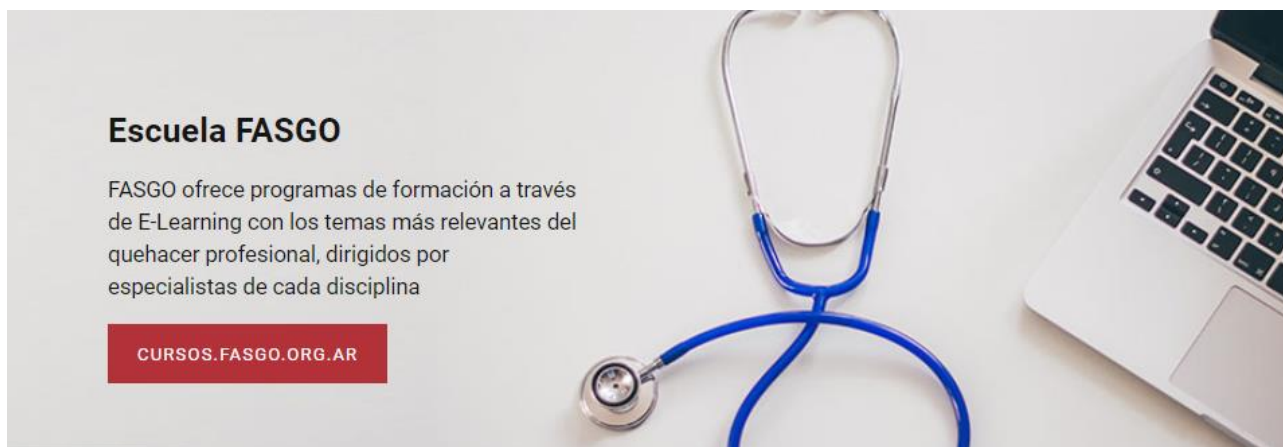
Desde el punto de vista de la seguridad, la FDA espera que en la fase 3 incluyan una mediana de seguimiento de al menos 2 meses (lo que significa que al menos la mitad de los que reciben la vacuna en la fase 3 de los estudios clínicos tengan al menos 2 meses de seguimiento) después de la finalización del régimen completo de vacunación.

Este tipo de uso en situaciones de emergencia de intervenciones que no han sido probadas podría estar justificado éticamente en el contexto de la COVID-19. La OMS ha especificado las condiciones en las que es ético este "uso monitoreado en situaciones de emergencia de intervenciones experimentales y no registradas" (MEURI, por su sigla en inglés): 1. No existe un tratamiento efectivo probado. 2. No es posible iniciar estudios clínicos inmediatamente. 3. Los datos preliminares sobre la eficacia y seguridad justifican la intervención, y el uso de la intervención fuera del contexto de un ensayo clínico ha sido sugerido por un comité científico. 4. El uso de conformidad con MEURI está aprobado por las ARN, otras autoridades pertinentes y un CEI. 5. Se dispone de recursos para minimizar los riesgos. 6. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes. 7. El uso de emergencia de la intervención es monitoreado y los resultados se documentan y comparten de manera oportuna. El uso de emergencia en estas condiciones de intervenciones que no han sido probadas puede contribuir a la generación de evidencia débil, al tiempo que asegura una supervisión adecuada y hace posible el acceso a intervenciones que pueden ser beneficiosas

Lectura Recomendada

- Bazerque Pablo M y Tessler José. Métodos y técnicas de la investigación clínica. 1º edición. Editorial Toray. 1982 Argentina

- Bakke Olav M., Carné Cladellas, Xavier y García Alonso, Fernando. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodológicos y práctica. Editorial Doyma 1994 Barcelona. España
- El futuro de los ensayos clínicos con medicamentos El sentido y las razones del cambio César Hernández García, Maríantonía Serrano Castro y Luis Arturo Pérez Bravo <https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/4688901/cap17.pdf/db47f0c2-dbc2-419e-8fbb-51d8b4788dca>
- Ministerio de Salud de la República Argentina. Recomendaciones sobre el consentimiento informado en ensayos clínicos COVID 19
- <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/1292-recomendaciones-ci-ensayos-clinicos-covid-19>
- Explicación de la Autorización de Uso de Emergencia para las Vacunas <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/explicacion-de-la-autorizacion-de-uso-de-emergencia-para-las-vacunas>
- Consideraciones para la supervisión regulatoria de los ensayos clínicos en la pandemia de COVID-19 https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52303/OPSIMSHSSMTCOVID-19200022_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y



<http://cursos.fasgo.org.ar>

Consensos FASGO

<http://consensos.fasgo.org.ar>

Jornadas, Cursos y Otras Actividades

<http://jornadas.fasgo.org.ar>

Info FASGO

<http://info.fasgo.org.ar>