

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Mayo - Junio 2013

Año LXXII
728

EDITORIAL

Centralización de procesos en la sanidad pública

Carabias Meseguer P.

REVISIÓN

Abordaje de los sofocos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

Revisión de las alternativas terapéuticas existentes

Escribano Tórtola J.J., Guerra Guirao J.A., Díaz Miguel V.

ARTÍCULO ORIGINAL

El Hidrosalpinx: Características clínicas y seguimiento ecográfico

López-Olmos J.

ESSURE, nuevo método de planificación familiar.

Nuestra experiencia en un año en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

Málaga. Análisis descriptivo

Palomo Viciano M.J., Quesada Hurtado J., Camacho Caro M.,

Sánchez Sánchez E., Cóndor Muñoz L. M.

CASO CLÍNICO

Diagnóstico prenatal de una translocación robertsoniana

(13;14) en un feto con crecimiento intrauterino retardado

Pintado V., De la Calle M., Sotillo L., Calomarde M.C.,

Rodríguez R., Mansilla E., F. Omeñaca F.,

González González A.

Gestante portadora de la mutación Cys611Gly
en el gen RET

Sotillo L., De la Calle M., Iacoponi S.,

García Santiago F.A., Solera J.





TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Revista de Formación
Continuada. Fundada en 1936
por el Sr. F. García Sicilia y el
Dr. F. Luque Beltrán.
Es propiedad de los
profesores Bajo Arenas
y Cruz y Hermida.

DIRIGIDA A:

Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

INDEXADA EN:

IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,
Embase Alert, Biosis, Sedbase

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA Y CRÍTICA DE LIBROS:

Hospital Universitario Santa Cristina
Cátedra de Obstetricia y Ginecología
1ª planta. Edificio A.
C/ Maestro Vives, 2
28009 Madrid

Correo electrónico:

tokoginecologia@gmail.com

Periodicidad:

6 números al año

Disponible en Internet:

www.tokoginecologia.org

EDICIÓN



Avda. Alfonso XIII, 158 - 28016 Madrid
Telf: 91 353 39 92
Fax: 91 345 13 13

PUBLICIDAD

91 353 39 92
miguel@equium.es

SUSCRIPCIONES

91 353 39 92
tokoginecologia@equium.es

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios válidos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

PUBLICACIÓN AUTORIZADA

como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

ISSN: 0040-8867

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958



TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

J. Cruz y Hermida

DIRECTOR CIENTÍFICO

J. M. Bajo Arenas

EDITOR ASOCIADO

I. Zapardiel Gutiérrez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

F. J. Haya Palazuelos

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Balasch Cortina, J.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Carreras Moratonas, E.
Cabero Roura, A.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
García Hernández, J. A.
González González, A.

Hernández Aguado, J.J.
Huertas Fernández, M.A.
Iglesias Guiu, J.
Laila Vicens, J. M.
Lanchares Pérez, J. L.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
López de la Osa, E.
Manzanera Bueno, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Palcios Gil-Antuñano, S.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Tejerizo López, L. C.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Xercavins Montosa, J.
Zamarriego Crespo, J.

COMITÉ CIENTÍFICO DE HONOR

Abad Martínez, L.
Berzosa González, J.
Cabero Roura, L.
Dexeus Trías de Bes, J.M.

Dexeus Trías de Bes, S.
Escudero Fernández, M.
Fabre González, E.
Fernández Villoria, E.

Garzón Sánchez, J.M.
González Gómez, F.
Parrilla Paricio, J. J.
Usandizaga Beguiristain, J. A.



SUMARIO

AÑO LXXII ♦ MAYO - JUNIO 2013 ♦ NÚMERO 728

EDITORIAL

Centralización de procesos en la sanidad pública

Carabias Meseguer P.

REVISIÓN

Abordaje de los sofocos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

Revisión de las alternativas terapéuticas existentes

Escribano Tórtola J.J., Guerra Guirao J.A., Díaz Miguel V. 63

ARTÍCULO ORIGINAL

El Hidrosalpinx: Características clínicas y seguimiento ecográfico

López-Olmos J. 76

ESSURE, nuevo método de planificación familiar.

Nuestra experiencia en un año en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

Málaga. Análisis descriptivo

*Palomo Viciana M.J., Quesada Hurtado J., Camacho Caro M., Sánchez Sánchez E.,
Cóndor Muñoz L. M. 82*

CASO CLÍNICO

Diagnóstico prenatal de una translocación robertsoniana (13;14) en un feto con crecimiento intrauterino retardado

*Pintado V., De la Calle M., Sotillo L., Calomarde M.C., Rodríguez R., Mansilla E.,
F. Omeñaca F., González González A. 89*

Gestante portadora de la mutación Cys611Gly en el gen RET

Sotillo L., De la Calle M., Iacoponi S., García Santiago F.A., Solera J. 92



CONTENTS

LXXII YEARS ♦ MAY - JUNE 2013 ♦ NUMBER 728

EDITORIAL

Centralisation in the public health system

Carabias Meseguer P.

REVIEW ARTICLES

Hot flushes in breast cancer treated patients.

Review of the therapeutic options

Escribano Tórtola J.J., Guerra Guirao J.A., Díaz Miguel V. 63

ORIGINAL ARTICLE

The Hydrosalpinx: Clinical Characteristics and sonographic follow-up

López-Olmos J. 76

ESSURE, new method of familiar planning.

Our experience in one year in the University Virgen de la Victoria hospital.

Málaga. Descriptive analysis

*Palomo Viciana M.J., Quesada Hurtado J., Camacho Caro M., Sánchez Sánchez E.,
Cóndor Muñoz L. M. 82*

CASE REPORTS

**Prenatal diagnosis of robertsonian translocation (13;14) in a pregnancy
with intrauterine growth restriction**

*Pintado V., De la Calle M., Sotillo L., Calomarde M.C., Rodríguez R., Mansilla E.,
F. Omeñaca F., González González A. 89*

Pregnant carrier of the mutation Cys611Gly in the gene RET

Sotillo L., De la Calle M., Iacoponi S., García Santiago F.A., Solera J. 92



NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiología, patología clínica (diagnóstica o terapéutica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la indole gineco-obstétrica.

Como **normas generales**, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho. Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1ª Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indicar el TIPO de artículo (ver tipos más abajo).
- 2ª Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abreviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).
- 3ª Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan ser recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el *Copyright*.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a tokoginecologia@gmail.com, que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambios o correcciones a realizar si fuese menester. En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeras del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

Tipos de artículos

- **ORIGINALES:** El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponer recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras).
- **REVISIONES:** El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al día de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.



NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- **CASOS CLÍNICOS:** El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.
- **TRIBUNA HUMANÍSTICA:** Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

Seguirán las **Normas de Vancouver** para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

a) Revista, artículo ordinario:

De María AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.

Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

b) Libros:

Feigenbaum H. Echocardiography. 2ª Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.

En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.

Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se impriman a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan crearse en el futuro.



EDITORIAL

CENTRALIZACIÓN DE PROCESOS EN LA SANIDAD PÚBLICA

Y seguimos en el 2013 intentar capear la casi “permanente” crisis económica que afecta a nuestro país y algunos países vecinos. Mientras tanto uno sigue luchando para intentar superar el día a día de la mejor manera posible y probablemente lo hace minimizando u optimizando nuestras acciones y gastos. Al igual que muchas empresas se tienen que replantear su modelo de empresa para minimizar gastos sin perder calidad ejecutiva también en sanidad tenemos que reflexionar a este respecto. Esto nos lleva a replantearnos una ya antigua necesidad en cuanto a la centralización de procesos en la sanidad pública.

¿Por qué seguimos operando en todos los hospitales el cáncer de cérvix aunque algunos centros tengan sólo 2 o 3 casos al año?. ¿No sería mejor que el cáncer de ovario avanzado lo realizaran ciertos centros con un equipo multidisciplinar y con acceso a todos los tipos de quimioterapia y radioterapia de última generación?.

Aunque a muchos de nosotros nos gustaría operar “de todo” parece evidente que la calidad asistencial pasa cada vez más por la superespecialización y en los casos de patologías infrecuentes o poco frecuentes, la centralización de estos procesos.

Si tenemos un caso de cirugía fetal, parecería lógica su remisión al Hospital Clínic de Barcelona, que con 200 intervenciones al año se trata de centro de referencia estatal e internacional en este tipo de intervenciones. No tendría sentido que por ejemplo, un hospital comarcal, se quedase con este tipo de pacientes.

No es lo mismo tampoco un hospital pequeño comparado con un centro de tercer nivel con medicina nuclear para realizar la técnica del ganglio centinela o simplemente por su infraestructura a nivel de unidad de cuidados intensivos para el manejo de pacientes complejas. Nuestra “avaricia” quirúrgica no tiene que esconder nuestras carencias en este sentido y todos sabemos la ventaja de remitir a estas pacientes a centros de referencia.

Otro ejemplo de centralización podría ser el de tener un programa estadístico común para todos los hospitales públicos. ¿Os imagináis que tuviésemos el mismo programa en todos los hospitales donde trabajamos o hemos trabajado?. Podría resultar tremendamente rápido y ágil recoger datos a nivel de poder realizar grandes estudios y estadísticas, o a nivel de gerencia para revisar datos y hacer balances económicos. Podríamos también comparar datos con otros hospitales, consultar visitas que se hayan realizado en otros centros o poder consultar que tipos de procedimientos realizan.



Hemos empezado y acabamos también hablando de la crisis pero simplemente para acentuar que también en estos tiempos difíciles puede ser un buen momento para innovar y mejorar. En este sentido más que “un poco de café para todos” convendría más centralizar cierto tipo de pacientes y patologías en centros de referencia seleccionados. Estoy seguro de que las pacientes serán las más beneficiadas.

Dr. Pau Carabias Meseguer
Médico Adjunto. Servicio Ginecología
Hospital de Mataró. Barcelona

Revisión

Abordaje de los sofocos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Revisión de las alternativas terapéuticas existentes

Hot flushes in breast cancer treated patients. Review of the therapeutic options

Escribano Tórtola J.J.¹, Guerra Guirao J.A.², Díaz Miguel V.¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario del Henares, Coslada - Madrid

²Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares - Madrid

RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más diagnosticado además de ser la principal causa mundial de mortalidad por cáncer en mujeres. Se diagnostican más de un millón de nuevos casos anuales. Su supervivencia ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa un 1,4%). Cada año disponemos de mayor información y tecnología para el diagnóstico y tratamiento precoz del cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico sea del 82,8% en nuestro país, por encima de la media europea y similar a los países con las mejores cifras de supervivencia. Las pacientes con cáncer de mama pueden presentar síntomas climatéricos provocados por la menopausia natural, pero también pueden deberse al tratamiento. Algunos de estos tratamientos producen estrógenos y afectan al crecimiento tumoral (p.ej. los tratamientos endócrinos con inhibidores de la aromatasa y el tamoxifeno), y otros modifican la función natural de los ovarios (quimioterapia), provocando menopausia prematura. Uno de los síntomas más frecuentes relacionados con el tratamiento son los sofocos, más frecuentes y de mayor intensidad en pacientes tratadas por cáncer de mama que en postmenopáusicas. Los sofocos pueden interferir con los hábitos cotidianos, alteran el sueño y comprometen la calidad de vida. Además, pueden reducir el cumplimiento a largo plazo del tratamiento del cáncer de mama. En esta revisión nos centraremos en el abordaje farmacológico de los sofocos en esta tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de Mama, Sofocos, Menopausia, ISRS, Gabapentina, Venlafaxina

CORRESPONDENCIA:

Dr. Juan José Escribano Tórtola

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital General Universitario del Henares.
Avd. Marie Curie s/n
28822 Coslada (Madrid)
E-mail: jjose.escribano@salud.madrid.org

ABSTRACT

Breast cancer is the most commonly diagnosed type of cancer, as well as being the world's leading cause of cancer death in women. They are diagnosed more than one million new cases annually. Their survival has improved markedly in the last 20 years (increases annually by 1.4%). Each year we have more information and technology for diagnosis and treatment of breast cancer, which has allowed the overall survival at 5 years after diagnosis is 82.8% in our country, above the European average and similar to countries with the best survival rates. Patients with breast cancer may have menopausal symptoms caused by natural menopause, but can also be due to treatment. Some of these treatments produce estrogen and affect tumor growth (eg endocrine treatment with aromatase inhibitors and tamoxifen), and others modify the natural function of the ovaries (chemotherapy), causing premature menopause. One of the most common symptoms are related to the treatment of hot flashes, more frequent and more intense in patients treated for breast cancer in postmenopausal women. Hot flashes can interfere with daily habits, disturb sleep and affect the quality of life. Furthermore, compliance can reduce long-term treatment of breast cancer. In this review we focus on the pharmacological management of hot flashes in this type of patients.

KEY WORDS

Breast cancer, hot flushes, Menopause, ISRS, Gabapentine, Venlafaxinet

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más diagnosticado además de ser la principal causa mundial de mortalidad por cáncer en mujeres. Cada año, se diagnostican más de un millón de nuevos casos. La supervivencia por cáncer de mama ha mejorado notablemente en los últimos 20 años (anualmente se incrementa la supervivencia por este tumor un 1,4%) (1-4).

La incidencia en España es baja. Es menor que la de Estados Unidos y Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza (Figura 1). Es similar al resto de países de Europa Mediterránea, Centroeuropeos, Portugal e Irlanda. La tasa ajustada mundial es de 37,4 casos/100.000 h/año, la de Europa del Norte de 82,5 casos/100.000 h/año, la de Europa del Sur de 62,4 casos/100.000 h/año y la española de 50,9 casos/100.000 h/año. La norteamericana es de 99,4 casos/100.000 h/año mientras que la de países en desarrollo es de 23,8 casos/100.000 h/año (1-4).

En España se diagnostican unos 22.000 casos al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país (1). La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. No obstante, no disponemos de un Sistema Nacional de registro de tumores para conocer las cifras exactas. Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. El aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual y es constante desde 1960 en Estados Unidos.



Figura 1. Incidencia mundial estimada para el cáncer de mama – 2008. Adaptado de Ferlay y cols (2010) (2)

En mujeres premenopáusicas, la combinación de quimioterapia y terapia hormonal causa una menopausia prematura en más del 80 % de las mujeres durante el primer años tras el diagnóstico (5), mientras que más del 90 % de las pacientes sometidas a una “menopausia quirúrgica” mediante una ooforectomía bilateral sufrirán sofocos, así como otros síntomas asociados a la menopausia que pueden ser particularmente graves y de larga duración. (6,7).

Como hemos visto la menopausia y la sintomatología asociada, especialmente los sofocos, están estrechamente vinculados con el diagnóstico de cáncer de mama y su tratamiento. El tratamiento del cáncer de mama debe enfocarse desde un punto multidisciplinar y complejo ya que existe una profunda variedad opciones quirúrgicas, radioterápicas, quimioterápicas y hormonales. Pese a que estas combinaciones nos han permitido aumentar las tasas de supervivencia, los tratamientos intensivos y adyuvantes pueden tener un precio en lo que se refiere a efectos secundarios.

La mayoría de los cánceres de mama son receptores hormonales positivos y, consecuentemente, serán tratados mediante terapias endocrinas anti-estrógeno (Tabla 1) (p.ej. los tratamientos endócrinos con inhibidores de la aromatasas y el tamoxifeno(TMX)), otros modifican la función natural de los ovarios (quimioterapia) y provocan menopausia prematura. Uno de los síntomas más frecuentes relacionados con el esta combinación de tratamientos son los sofocos (sensación repentina de calor en el rostro, el cuello y el pecho) (8), que se presentan con mayor frecuencia y mayor intensidad en pacientes tratadas por cáncer de mama que en posmenopáusicas (9,10). Los sofocos pueden interferir con los hábitos cotidianos, alteran el sueño y comprometen la calidad de vida (9,11,12). Además, pueden reducir el cumplimiento a largo plazo del tratamiento del cáncer de mama (13).

FISIOPATOLOGÍA DE LOS SOFOCOS

Los sofocos se definen como una sensación subjetiva de calor, principalmente en la parte superior del torso, seguido de una excesiva transpiración. El síntoma primario es la sensación subjetiva de calor (15,16) que puede durar varios minutos (de 4 a 10) pudiendo ir acompañado de otros síntomas como ansiedad, irritabilidad, palpitaciones, rubefacción, pánico y sensación de pérdida de control, con gran repercusión física y emocional (17,18). La temperatura corporal sube una media de 0,9° C entre 7 a 20 minutos antes del sofoco, con el consiguiente aumento de emisión de energía y del coeficiente respiratorio (19). Existe una vasodilatación periférica generalizada (16,20) que ocurre típicamente en los primeros segundos del inicio del cuadro, asimismo se incrementa la transpiración y la conductancia eléctrica, existiendo una gran correlación entre ambas mediciones (19).

Desde el punto de vista fisiopatológico, si bien es ampliamente conocido que los sofocos se expresan con el descenso hormonal en la menopausia, el estrógeno aislado no representa la única causa, ya que los niveles hormonales de estrógenos plasmáticos, urinarios y vaginales no presentan diferencias cuantitativas entre las mujeres postmenopáusicas que tienen o no sofocos, lo cual sugiere que existirían otros factores en la génesis del mismo (21). La hipótesis que prevalece es una disfunción de los mecanismos termorregulación que implican tres componentes principales: la deprivación estrogénica, el sistema nervioso central, periférico (15-17,22).

La termorregulación es un mecanismo fisiológico complejo cuyo objetivo fundamental es mantener la temperatura corporal (Tc) dentro de límites compatibles con la integridad corporal manteniendo un funcionamiento óptimo frente a los cambios de temperatura del entorno (20). Estos límites están marcados por la denominada zona de neutralidad térmica (ZNT) (Figura 2), donde el umbral superior es el límite para la aparición de los sudores que permiten la disipación del calor, y el umbral inferior delimita la aparición de escalofríos (16,17,20).

En condiciones fisiológicas normales la ZNT permite una desviación de $\pm 0,8$ °C entre su umbral superior e inferior. Este ajuste tan fino de la ZNT normal se realiza mediante variaciones en el flujo sanguíneo periférico (16,22). En el caso de los sofocos los mecanismos de termorregulación se activan de un modo inadecuado (17,24). En las mujeres que experimentan sofocos, en comparación con las mujeres asintomáticas, se produce un descenso del umbral inferior, reduciéndose, incluso desapareciendo, esta ZNT (24,25) (Figura 2).

Por otro lado existen evidencias de que la noradrenalina (NA) es el neurotransmisor hipotalámico responsable de los sofocos. Beckman 26 demostró que en animales de experimentación la administración intrahipotalámica de (NA) afectaba a la termorregulación 27. Respaldada dicha hipótesis las elevadas concentraciones periféricas de MHPG (3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol), principal metabolito de la NA, en las crisis de sofocos, el precedente del cerebro, mientras que no se observan alteraciones de la concentración de VMA (Ácido vanilmandélico), metabolito de la NA de producción periférica (25,27). Todo ello se ve refrendado tras la administración de yohimbina ($\alpha 2$ -antagonista) que eleva las concentraciones hipotalámicas de NA generando sofocos en mujeres ya sintomáticas, mientras que estos ceden tras la administración de clonidina ($\alpha 2$ -agonista) (28).

La elevada activación neurovegetativa simpática, vehiculizada por el receptor $\alpha 2$ -adrenérgico juega el papel principal en la activación del sofoco. Así, ya que los estrógenos modulan a estos receptores, es posible que la abrupta deprivación estrogénica este implicada en la fisiopatogénesis de los sofocos por esta vía 45. Se ha observado que la exposición a altas temperaturas o los alimentos calientes pueden disminuir el número de estos receptores, liberándose más NA y produciéndose la clínica de sofocos.

Tratamiento	Mecanismo de acción
Ovariectomía (durante premenopausia)	Eliminación estrógenos ováricos
Adrenalectomía	Reducción de andrógenos (y por tanto de estrógenos)
Hipofisectomía	Reducción de ACTH, FSH y LH (y por tanto de andrógenos adrenales y esteroides sexuales ováricos)
Estrógenos (en postmenopausia)	Ocupar receptores de estrógeno (reduciendo así su efectos)
Tamoxifeno	Ocupar receptores de estrógeno
Retirada de Tamoxifeno	Cambio hipotético de los efectos estrogénicos de los metabolitos del tamoxifeno
Otros antiestrógenos	"Bloqueo total" acción estrogénica (antiestrógenos puros)
Inhibidores de la aromatasa (en postmenopausia)	Interferencia con la aromatasa que convierte andrógenos en estrógenos)
Análogos de la LHRH (principalmente en premenopausia)	Regulación por disminución de la liberación de gonadotropina de la hipófisis (reduce secreción de estrógenos por ovarios)
Progestágenos	Ocupa receptores de progesterona (Reduciendo RE y la acción estrogénica)
Andrógenos (en postmenopausia)	Ocupar receptores de andrógenos (con posterior reducción de los RE que limita los efectos)

TABLA 1. - Mecanismo de acción de tratamientos endocrinos en el cáncer de mama (14)



Figura 2. Representación de la ZNT y las diferencias entre mujeres que experimentan sofocos y las que no. Adaptado de Boutet G (2012) (23)

Por otro lado, el centro termorregulador hipotalámico se haya anatómicamente muy cercano al centro productor de Hormona liberadora de gonadotropina (LH-RH). Incrementos de la NA hipotalámica por la privación hormonal estimularían por tanto a las neuronas productoras de LH-RH (retroalimentación o feedback) y por proximidad al centro termorregulador, activando los mecanismos de pérdida de calor. Estos incluirían la vasodilatación cutánea y la transpiración profusa. Asimismo, se ha evidenciado que elevados niveles de NA disminuyen el umbral de los sofocos-sudores en mujeres posmenopáusicas sintomáticas provocando su aparición (29).

Por otro lado, también los opioides están implicados en la patogénesis de los sofocos (29). Se ha demostrado que la naloxona, un antagonista opioide, genera síntomas vasomotores al ser administrada en animales opioidependientes (30). Por otro lado, para sustentar esta hipótesis se ha visto que los esteroides sexuales incrementan las β -endorfinas, opioides endógenos hipotalámicos, y que estas, por otro lado aumentarían la síntesis de catecolestrógenos los cuales inhiben la síntesis hipotalámica de NA desencadenando la clínica de los sofocos (25,28,30,31) (figura 3).

Una privación abrupta de hormonas sexuales dará lugar, por tanto, a una disminución de los niveles de endorfinas y en la pérdida de la retroalimentación negativa (25,32,33). Como resultado de la disminución

de los niveles hipotalámicos de catecolestrógenos y β -endorfinas, los niveles hipotalámicos de NA se verán incrementados. Esto va a estimular a las neuronas productoras de LH-RH provocando su secreción y por cercanía, actuará sobre el centro termorregulador acortando su intervalo de respuesta, rebajando sus umbrales de tolerancia a la temperatura y generando la clínica de sofocos (31,32).

Como se ha comentado anteriormente en el centro regulador existe un intervalo "ventana" para el control térmico corporal, la ZNT, limitado por un umbral inferior que pone en marcha los escalofríos como respuesta para provocar un incremento de la temperatura; y un umbral superior que como hemos indicado desencadena la pérdida de calor por medio de la vasodilatación cutánea y la sudación profusa al activar el sistema neurovegetativo. Sustancias como la NA, al aumentar su concentración en el hipotálamo generan este acortamiento del intervalo del ZNT, mientras que sustancias como la serotonina (6,34,35) y la dopamina (25,36) tienen el efecto contrario. Los niveles de serotonina en mujeres posmenopáusicas están disminuidos, normalizándose con las terapias sustitutivas. Todo ello sugiere que la privación abrupta de hormonas sexuales da lugar a una reducción en la circulación de serotonina, con el consiguiente aumento de sus receptores 5-HT_{2A} hipotalámicos. Estos receptores estarían implicados en la patogénesis de los sofocos por ello el uso de antidepresivos serotoninérgicos estaría justificado y de hecho se han ensayado varios de estos fármacos con resultados esperanzadores (37).

TRATAMIENTO DE LOS SOFOCOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Las pacientes con cáncer de mama pueden presentar síntomas climatéricos provocados por la menopausia natural, pero también pueden deberse al tratamiento. Algunos tratamientos para el cáncer de mama se centran en la producción de estrógeno que afecta el crecimiento del cáncer

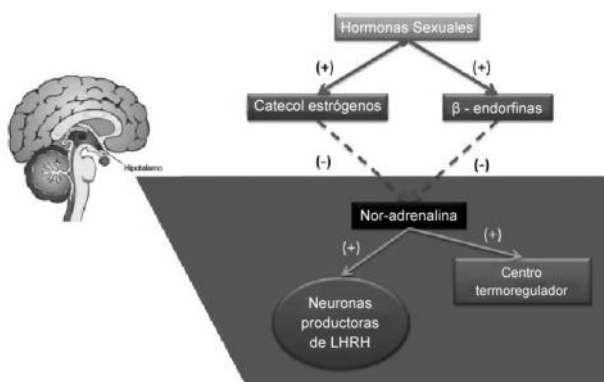


Figura 3. Retroalimentación negativa de las hormonas sexuales sobre la NA hipotalámica

de mama (p.ej. los tratamientos endócrinos con inhibidores de la aromatasa y el TMX), otros modifican la función natural de los ovarios (quimioterapia) y provocan menopausia prematura. Uno de los síntomas más frecuentes relacionados con el tratamiento son los sofocos (sensación repentina de calor en el rostro, el cuello y el pecho) (8), que se presentan con mayor frecuencia y mayor intensidad en pacientes tratadas por cáncer de mama que en posmenopáusicas (9,10). Los sofocos pueden interferir con los hábitos cotidianos, alterar el sueño y comprometen la calidad de vida (9,11,12). Además, pueden reducir el cumplimiento a largo plazo del tratamiento del cáncer de mama (13).

Terapia hormonal sustitutiva

El uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) para el alivio de los síntomas asociados a la menopausia presenta un dilema habida cuenta el incremento de la tasa de supervivencia para de las pacientes con cáncer de mama, muchas de los cuales sufren una menopausia precoz inducida por el tratamiento anticancerígeno. La THS no ha sido utilizada generalmente para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama porque el estrógeno es un factor de crecimiento para la mayoría de las células de cáncer de mama en el laboratorio, sin embargo, los datos empíricos sobre la inocuidad de la THS tras un cáncer de mama son limitados (38,39).

Tras la publicación de distintos ensayos clínicos la prescripción de THS en pacientes sin antecedentes de cáncer de mama cambió radicalmente (40,41) ya que se especuló con la posibilidad de que aumentaba el riesgo de padecer este tipo de patología. Posteriormente han aparecido distintos ensayos clínicos y /o meta-análisis, como el meta-análisis de Col et al (2005) (42), en el que se revisaron 10 estudios clínicos (2 ensayos clínicos aleatorizados y 8 estudios observacionales) incluyendo un total de 3710 mujeres supervivientes de cáncer de mama (edad media 59,7 años). Estas mujeres recibieron THS durante una media de 28 meses y un seguimiento posterior tras el inicio de 57,1 meses. Los resultados son contradictorios ya que mientras que los resultados de los ensayos aleatorizados sugieren un incremento del riesgo relativo (RR = 3.41, IC 95 % = 1.59-7.33) los estudios observacionales dicen totalmente lo contrario (RR=0.64, IC 95 % = 0.50 – 0.82).

En estudio HABITS (del inglés Regional Oncologic Center-Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer--Is It Safe) (43) fue diseñado para determinar si el uso de la THS durante 2 años, excluyendo la tibolona, era seguro en pacientes con antecedentes de cáncer de mama,

en comparación un tratamiento no hormonal. Se aleatorizaron 219 pacientes en el grupo de la THS y 215 en el grupo de la terapia no hormonal, evaluándose 345 mujeres que presentaron al menos un informe de seguimiento. El criterio de valoración principal fue el desarrollo de un nuevo cáncer de mama. El ensayo se interrumpió después tras 2 años (mediana de seguimiento de 2,1 años) debido a un aumento de las recidivas y de los nuevos casos de cáncer de mama en el grupo de THS (RR = 3.5, IC 95% = 1.5 - 7.4). Posteriormente se ha publicado una ampliación del seguimiento de cuatro años y una duración de la exposición a THS muy variable (44).

Esta ampliación del seguimiento del HABITS se diseñó como un estudio aleatorizado, no controlado sin-placebo, de no inferioridad, con el objetivo de detectar, con una potencia del 80%, un aumento del 36% en el riesgo relativo (RR) de sufrir un evento de cáncer de mama nueva tras el uso de THS. Se les realizó el seguimiento a 447 mujeres, 442 de las cuales presentaron un seguimiento medio de 4 años. Treinta y nueve de las 221 mujeres del de THS y 17 de las 221 mujeres del grupo control experimentaron un evento nuevo de cáncer de mama (RR = 2.4, IC 95% = 1.3 - 4.2). La incidencia acumulada a los 5 años fue del 22,2% en el grupo de la THS y de un 8,0% en el grupo control. Al final del seguimiento, seis mujeres en el grupo de THS habían muerto de cáncer de mama y seis estaban vivas con metástasis a distancia. En el grupo control, cinco mujeres murieron de cáncer de mama y cuatro tenían cáncer de mama metastásico (P = 0.51). Los autores concluyeron que, tras el aumento del seguimiento, existe un aumento estadísticamente significativo del RR de sufrir un nuevo evento de cáncer de mama en pacientes tratadas con THS.

En contraste, en un segundo ensayo aleatorizado, el estudio de Estocolmo, no se ha encontrado un aumento del RR de recurrencia del cáncer de mama en el grupo tratado con THS (RR = 0.82, IC 95 % 0,35 - 1,9), tras una media de 4,1 años (45). Al final del seguimiento se encontraron un total de 24 recurrencias, 11 en el grupo de THS y 13 en el grupo control. El número total de muertes en el grupo de la THS fue de 4 vs 9 en el grupo control.

Un informe posterior sobre el estudio HABITS (43) sugiere que los hallazgos diferenciales entre dos ensayos podrían deberse a la casualidad. Sin embargo, se encontró que existía una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los dos estudios (p = 0,02), lo que indica que el azar no puede ser la única explicación. Las diferencias en el diseño y en las características clínicas de las pacientes en los dos estudios pueden haber contribuido también a las diferencias en sus resultados. Por ejemplo, la proporción de nódulos linfáticos positivos en las pacientes fue mayor en el ensayo HABITS que en el estudio de Estocolmo (26% versus 16%, respectivamente), así como un menor número de pacientes que recibieron terapia concomitante con TMX adyuvante en el ensayo HABITS vs al ensayo de Estocolmo (21% versus 52%, respectivamente). Por otro lado, en el Protocolo de Estocolmo se intentó reducir al mínimo el uso de progesterona en combinación con estrógenos. En contraste con el ensayo HABITS, el ensayo de Estocolmo recomienda que las pacientes eviten el tratamiento combinado continuo con estrógeno y progestágenos y el uso de regímenes que incluyan 1 semana sin tratamiento cada 1 o 3 meses.

En 2006 Batur y cols. realizaron una revisión cuantitativa de todos los estudios que habían evaluado la experiencia de uso de la THS para el alivio de los sofocos en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Calcularon las tasas de recurrencia, la mortalidad asociada al cáncer y la mortalidad total. Asimismo consideraron un sub-grupo como grupo control para calcular el odds-ratio (OD) tanto de recurrencia como de mortalidad en usuarias de THS

vs no usuarias. Compararon 15 estudios, incluyendo en global la evaluación de 1416 mujeres que habían sufrido cáncer de mama y habían sido tratadas con THS. 7 de estos estudios habían incluido un grupo control con un total de 1998 mujeres. Los resultados de la revisión indicaron que en las 1416 usuarias de THS se produjo una tasa de recurrencia del 10 % (IC 95 % = 8,4 – 11,6). La tasa mortalidad relacionada con el cáncer de mama fue de un 2,6 % (IC 95% = 1,8 – 3,7), mientras que la tasa mortalidad total fue de un 4,5 % (IC 95 % = 3,4 – 5,8) en las usuarias de THS. Si se realiza una comparación con las no usuarias de THS (grupo control), las usuarias de THS

presentaron una menor probabilidad de recurrencia y mortalidad por cáncer con un OD combinado de 0,5 (IC 95%: 0,2-0,7) frente a un OD de 0,3 (95% IC: 0.0 a 0,6) en las no usuarias de THS (Tabla 2).

Los autores concluyeron que no existe un mayor riesgo de recurrencias ni de mortalidad en usuarias de THS que han sufrido un cáncer de mama, aun así hay que ser cauteloso en el uso de la THS en este tipo de pacientes. Así, en el caso de mujeres con síntomas menopáusicos severos, las opción del uso THS debe ser revisado siempre y cuando los tratamientos alternativos no hormonales sean ineficaces (46).

Estudio		Recurrencia			Mortalidad relacionada con el cáncer de mama			Mortalidad total		
		N	% (95% CI)	OD	N	% (95% CI)	OD	N	% (95% CI)	OD
Ursic y cols										
GT	21	4	19.0 (5.4, 41.9)	1.7 (0.4, 7.3)	0	0 (0, 16.1)	0.6 (0.03, 16.5)	0	0 (0, 16.1)	
GC	42	5	11.9 (4.0, 25.6)		1	2.4 (0.1, 12.6)		NR		
Natrajan y cols										
GT	50	3	6.0 (1.3, 16.6)	0.1 (0.03, 0.6)	3	6.0 (1.3, 16.6)	0.2 (0.03, 0.8)	3	6.0 (1.3, 16.6)	0.1 (0.03, 0.6)
GC	18	6	33.3 (13.3, 59.0)		5	27.8 (9.7, 53.5)		6	33.3 (13.3, 59.0)	
Beckmann y cols										
GT	64	6	9.4 (3.5, 19.3)	0.6 (0.2, 1.7)	4	6.3 (1.7, 15.2)	0.5 (0.1, 1.5)	4	6.3 (1.7, 15.2)	0.5 (0.1, 1.5)
GC	121	17	14.1 (8.4, 21.5)		15	12.4 (7.1, 19.6)		15	12.4 (7.1, 19.6)	
Marttunen										
GT	88	7	8.0 (3.3, 15.7)	0.7 (0.2, 2.2)	2	2.3 (0.3, 8.0)	0.3 (0.05, 1.9)	2	2.3 (0.3, 8.0)	0.3 (0.05, 1.9)
GC	43	5	11.6 (3.9, 25.1)		3	7.0 (1.5, 19.1)		3	7.0 (1.5, 19.1)	
O'meara										
GT	174	16	9.2 (5.3, 14.5)	0.6 (0.3, 1.0)	5	2.9 (0.9, 6.6)	0.3 (0.1, 0.8)	17	9.8 (5.8, 15.2)	0.5 (0.3, 0.9)
GC	695	101	14.5 (12.0, 17.4)		59	8.5 (6.5, 10.8)		115	16.5 (13.9, 19.5)	
Vassilopoulou										
GT	56	2	3.6 (0.4, 12.3)	0.2 (0.05, 1.0)	0	0 (0, 6.4)	1.4 (0.06, 35.6)	NR		
GC	243	33	13.6 (9.5, 18.5)		1	0.4 (0, 2.3)		1	0.4 (0, 2.3)	
Duma										
GT	286	44	15.4 (11.4, 20.1)	0.4 (0.3, 0.6)	13	15.4 (11.4, 20.1)	0.3 (0.2, 0.5)	16	5.6 (3.2, 8.9)	0.1 (0.06, 0.2)
GC	836	247	29.5 (26.5, 32.8)		122	14.6 (12.3, 17.2)		199	23.8 (20.9, 26.8)	
OD combinado			0.5 (0.2, 0.7)			0.3 (0.0, 0.6)				
OD: Odds ratio; GT: grupo THS; GC: Grupo control										

TABLA 2. - Odds-Ratio para recurrencia y mortalidad por Cáncer de Mama en usuarias y no usuarias de THS. Adaptado de Batur y cols (2006) (46)

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético indicado para el alivio de los sofocos asociados a la menopausia. En el tejido mamario se ha comprobado, en modelos de experimentación animal, que la tibolona tiene capacidad para inhibir la conversión de estrona a estradiol en tejido mamario in vitro, así como la de inhibir (igual que el TMX) la aparición de tumores inducidos químicamente (47). En estudios sobre cultivos celulares, tibolona reduce la tasa de proliferación y aumenta la diferenciación de células mamarias epiteliales, incrementado en ellas los fenómenos de apoptosis. Aunque la tibolona no tiene efecto en la densidad mamográfica o la frecuencia de las mamografías anormales que requieren un seguimiento, los datos sobre el cáncer de mama han sido contradictorios.

En el Million Women Study se reportó un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de tibolona (RR 1,45, 95% CI 1,25-1,68) (48-50). Por el contrario, en el ensayo LIFT, se observó una reducción del riesgo de cáncer de mama en el grupo tratado con tibolona en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo 0,32). Aunque se suspendió prematuramente por el mayor riesgo de ictus, evidenció una significativa menor incidencia de cáncer de mama en mujeres mayores de 60 años sin antecedentes de cáncer de mama tras un seguimiento de 3 años (51,52).

Debido a los resultados positivos sobre la variable mamaria, se diseñó un ensayo clínico controlado (ECA) para cuantificar si la tibolona incrementaba o no las recidivas en más de tres mil mujeres que habían sufrido esta enfermedad y padecían sintomatología neurovegetativa. El ensayo LIBERATE (Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence, and Tolerability Endpoints) fue diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la tibolona frente a placebo en el tratamiento de los síntomas vasomotores de 3.148 mujeres con historia de cáncer de mama. Tras un seguimiento medio de tres años, 237 de las 1.556 mujeres (15%) en tibolona tuvieron una recurrencia del cáncer de mama, en comparación con las 138 de 1.213 (11,4%) en el grupo placebo (HR 1,40, 95% CI 1,16-1,79), por lo que hubo que detenerlo 6 meses antes de lo planeado (51,53,54).

Por estas razones el uso de tibolona no se recomienda en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

Progestinas

Los agentes con progestágenos solos son efectivos para el alivio de los sofocos (Goodwin 2008), aunque las cuestiones teóricas y los datos in vitro sugieren que podría afectar negativamente el pronóstico (Hofseth 1999). Las observaciones del ensayo Women's Health Initiative (WHI) deja dudas acerca de los efectos a largo plazo de los agentes progestacionales ya que se halló un aumento del riesgo de cáncer de mama en las pacientes del brazo de estrógeno-progestágeno del estudio pero no en el brazo de estrógeno solo (Anderson 2004; Rossouw 2002).

La administración de gestágenos puede inhibir la secreción de gonadotrofinas endógenas y aumentar la actividad de péptidos opioides del hipotálamo. Las altas dosis de gestágenos (comparado con las que se utilizan en la terapia hormonal de la menopausia) parecen ser eficaces para los sofocos y no han mostrado un incremento en el riesgo de cáncer de mama (55). Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de datos acerca de la seguridad del uso de gestágenos a largo plazo en este tipo de pacientes (23,48).

El acetato de megestrol (AM), constituye un progestágeno utilizado típicamente como tratamiento paliativo de los carcinomas de mama, habiéndose utilizado también en el tratamiento de los sofocos en mujeres tras sufrir un cáncer de mama (56). Lop y cols evaluaron la eficacia del AM en 97 mujeres con antecedentes de cáncer de mama que recibieron 20 mg dos veces al día de AM durante 2 semanas seguido de 4 semanas

con un placebo. Tras 4 semanas de tratamiento los sofocos se redujeron un 21 % en el grupo que habían recibido primero el placebo frente a un 85 % de reducción el grupo que recibió primero AM ($p < 0.001$).

En un ensayo que comparó el acetato de medroxiprogesterona (MPA) intramuscular en un régimen de dosis única de 400 mg, y la venlafaxina (VEN) 37,5 mg al día durante siete días seguidos de 75 mg al día, el régimen de dosis única de MPA y el de VEN redujeron los sofocos en un 80 y 55%, respectivamente. Durante la primera semana de tratamiento, la VEN se asoció con mucho más efectos secundarios, como náuseas, pérdida del apetito, mareos, estreñimiento, sequedad de boca y somnolencia. Esta es una de las primeras comparaciones directas entre diferentes clases de agentes, y sugiere una mayor eficacia del gestágeno con menos efectos secundarios. Son necesarios nuevos estudios. Otros gestágenos como acetato de noretisterona (10 mg al día) también parecen ser eficaces para los sofocos vasomotores (23).

Alternativas a la THS

La controversia que genera el uso de THS con estrógenos y con tibolona, y en concreto, la precaución con respecto a la seguridad en pacientes con antecedentes de cáncer de mama, está motivando la investigación y utilización de distintas alternativas terapéuticas que proporcionen alivio de los síntomas asociados a la perimenopausia y la menopausia. El uso de alternativas a la THS tradicional se ha hecho más accesible y aceptable para las mujeres, especialmente para aquellas que ven en la menopausia como un cambio natural del proceso de envejecimiento y no como una enfermedad que requiera medicalización. En este sentido, se han planteado como posibles actuaciones (23,37,57):

- Terapias no-hormonales: La mayoría son fármacos evaluados en mujeres con cáncer de mama. Actualmente no existe ningún medicamento que tenga autorizada la indicación de "alivio de los sofocos" por parte de las autoridades sanitarias. Entre estos fármacos tenemos:
 - Antidepresivos:
 - Venlafaxina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN).
 - Fluoxetina y Paroxetina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
 - Anticonvulsivantes :
 - Gabapentina.
 - Antihipertensivos
 - Clonidina, Metildopa.
 - Otros:
 - Belladona.
- Cambios en el estilo de vida. No demostrada su efectividad en el alivio de los sofocos.
 - Dieta.
 - Ejercicio.
 - Actividades relajantes.
- Terapias alternativas y/o complementarias.
 - Fitoestrógenos.

Terapia no hormonal

En un comienzo los informes anecdóticos se centraron en el uso de antidepresivos de última generación, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), como método de tratamiento de los sofocos (58). Aun cuando el mecanismo de acción no se conoce por completo, la serotonina y la noradrenalina actúan en numerosos niveles en la regulación de la temperatura corporal y en la producción de los sofocos (59). Una revisión sistemática, que evaluó los efectos de los tratamientos no hormonales de los sofocos relacionados con la posmenopausia y el cáncer de mama, identificó seis estudios de ISRS e IRSN. Esta revisión concluyó que hubo algunas pruebas de eficacia, aunque la mayoría de los estudios poseían defectos metodológicos (60).

Debido a la función de la noradrenalina en la producción de los sofocos, también se evaluaron los agonistas adrenérgicos α 2 clonidina y metildopa. La revisión de Nelson (60) identificó diez y tres estudios respectivamente, y concluyó que hubo cierto grado de beneficio con la clonidina en el alivio de los sofocos, aunque los efectos adversos fueron frecuentes, por otro lado la metildopa probablemente no fue efectiva.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

La venlafaxina (VEN), desvenlafaxina (DVEN) y la duloxetine (DLX) son tres moléculas que pertenecen al grupo de los IRSN aunque sólo la VEN y DVEN se ha estudiado específicamente en la corrección de los sofocos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama (61).

La VEN (fundamentalmente en formulaciones Retard de liberación prolongada) ha sido estudiada en diferentes ensayos clínicos. Loprinzi y cols (2000) (62) incluyeron en un ECA 191 mujeres que recibieron 3 dosis diferentes de VEN (37.5, 75 and 150 mg) frente a placebo. El grupo placebo presentó una reducción, desde el inicio del estudio, de un 19 % de la frecuencia de los sofocos a la 4 semana (IC 95% 14 - 28). Los 3 grupos de tratamiento presentaron mayores reducciones; 30% para la dosis baja, (IC 95% 22 - 53; $p < 0.001$), 46% para la dosis intermedia (IC 95% 36 - 63; $p < 0.001$), y del 58% para la dosis más alta de VEN (IC 95% 42 - 67; $p < 0.001$). La reducción de la puntuación de gravedad también fue superior en el grupo de tratamiento. La disminución media desde el valor inicial fue de 27% en el grupo de placebo (IC 95%: 11 - 34), 37% en el grupo de dosis baja (IC 95%: 26 - 54, $p < 0,001$), 61% en el grupo de dosis intermedia (IC 95%: 50 - 68; $p < 0,001$) y 61% en el grupo de dosis alta (IC 95%: 48 - 75, $P < 0,001$).

En otros dos estudios con VEN se evaluaron 2 dosis: 37.5 y 75 mg durante 12 semanas. En el estudio de baja dosis (37.5 mg)(63) se incluyeron 31 pacientes. En el grupo de tratamiento, la frecuencia diaria media medida mediante la monitorización de conductancia de la piel disminuyó en 1,7 sofocos al día (22%) en comparación con el valor inicial, mientras que en el grupo placebo no se observaron cambios desde el inicio (media ajustada diferencia $p < 0,001$). Reducciones similares se observaron en la frecuencia recogidas en diario de las pacientes (media de la disminución del valor inicial del 42% con la dosis baja versus 18% con placebo, $p < 0,001$) y en los marcadores de episodios electrónicos (disminución media del valor inicial del 41% con la dosis baja versus 22 % con placebo, $p < 0,001$). La gravedad media se redujo un 7% respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento y un aumento del 6% con placebo ($P < 0,001$)(63).

Por otro lado en el estudio de la VEN a alta dosis (63) se incluyeron 15 pacientes. Los resultados indicaron que en comparación con el inicio del tratamiento, la frecuencia diaria media, medida por la evaluación de la conductancia de la piel, disminuye en 1 episodio de sofocos por día

(14%) en el grupo de tratamiento, mientras que en el grupo placebo aumento en 1,4 sofocos por día (13%) ($p = 0,013$). La frecuencia medida de los episodios descritas en el diario de las pacientes (disminución media del valor inicial del 25% vs al 4%, $p = 0.001$) y en los marcadores electrónicos de eventos (cambio medio desde el inicio del tratamiento: disminución del 4% vs al 22% de aumento, $p < 0,001$) fueron también bajos en el grupo de tratamiento. La severidad media se redujo en un 27% del valor basal en el grupo de tratamiento y el 5% en el grupo placebo ($P < 0,001$).

En conclusión, mientras que la mayor eficacia antidepresiva de VEN parece adquirirse tras cuatro u ocho semanas de tratamiento, su capacidad para mejorar el los sofocos se observa en un promedio de entre una y dos semanas tras inicio del tratamiento (61). El efecto máximo se obtiene con dosis de 75 mg / día sin obtenerse mejores resultados con dosis más altas. Por otro lado parece ser que en algunas pacientes son suficientes dosis de 37,5 mg diarias de VEN, pudiendo considerar esta dosis de elección para iniciar el tratamiento, y si el resultado es insuficiente, aumentar a 75 mg al día de VEN tras 1 o 2 semana (61,62), para reducir la incidencia efectos adversos como sequedad de boca, anorexia, náuseas y estreñimiento los cuales son dosis dependiente.

La (DVEN), un nuevo IRSN aprobado para el tratamiento de la depresión, también parece ser eficaz para los sofocos. En un estudio de 707 mujeres sintomáticas, tanto la DES 100 mg y como el placebo redujeron el número de sofocos por día; la diferencia media en comparación con el placebo fue de aproximadamente 1,5 sofocos al día (64). Los efectos secundarios incluyeron estreñimiento, boca seca, náuseas, mareos, insomnio y somnolencia. Estos datos se confirman en un reciente estudio con 365 mujeres con sofocos de moderados a graves (más de 50 episodios semanales) a las que se les administro 100 mg / día de DVEN ($n = 184$) o placebo ($n = 181$). Tras 12 semanas de tratamiento se observó una mayor reducción de la frecuencia e intensidad de los sofocos en el grupo de tratamiento con VEN (65).

Hay que tener en cuenta que la VEN se ha mostrado moderadamente eficaz y no interfiere o lo hace mínimamente con el citocromo P-450 2D6 (CYP2D6), por lo que su uso es compatible con el del TMX. Así mismo, la DVEN, con un nivel de eficacia similar, no se metaboliza a través del sistema P450, por lo que no presenta interacciones con TMX. Sin embargo su uso no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Dado que los efectos adversos del uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y TMX siguen siendo controvertido, es aceptable el uso de ambos si una paciente requiere un ISRS, preferiblemente que no sea un inhibidor potente de la CYP2D6.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

La eficacia de los ISRS ha sido demostrada en una serie de ensayos aleatorizados con: paroxetina, fluoxetina, citalopram, escitalopram y sertralina.

En dos ECAs, la paroxetina (PAR) (10-25 mg/día) ha resultado ser eficaz en el alivio de los sofocos en mujeres con cáncer de mama, con una reducción sintomática de entre el 40 y el 65%. En un uno de ellos se incluyeron 165 mujeres posmenopáusicas con al menos dos a tres sofocos por día, de las cuales un 12 (7,3%) tenían antecedentes de cáncer de mama [50]. El tratamiento duró seis semanas, administrando 12,5 mg / d ($n = 51$) y 25 mg / d ($n = 58$) de paroxetina o placebo ($n = 56$). En los dos grupos de tratamiento se observó una reducción significativa del número de sofocos desde el inicio del tratamiento del

62,2% ($p = 0,007$) y 64,6% ($p = 0,03$) respectivamente en comparación una reducción del 37,8% para el grupo placebo (66).

Un segundo ensayo aleatorizado frente a placebo cruzado, comparó los efectos de 10 y 20 mg / día de PAR versus placebo en 151 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en más del 80% de las pacientes, el 60% de ellas en tratamiento con un antiestrógeno. Al final del estudio de 8 semanas se observa una disminución significativa en la frecuencia (10 mg / día: 40,6% frente a 13,7%, $p = 0,0006$, 20 mg / día: 51,7% frente a 26,6%, $p = 0,002$) y puntuación de los episodios de sofocos (10 mg / día: 45,6% vs 13,7%, $p = 0,0008$, 20 mg / día: 56,1% vs 28,8%, $p = 0,004$) en comparación con placebo. Se observó que la eficacia es similar con ambas dosis, pero con mayores interrupciones del tratamiento en el grupo de 20 mg (17% versus 5%, $p = 0,02$). Los autores concluyeron que los beneficios son iguales en las pacientes con o sin antecedentes de cáncer de mama. No se observó hay ningún impacto perjudicial sobre la función sexual (67).

Por otro lado hay que tener en cuenta que la PAR posee una potente acción inhibitoria de la enzima CYP2D6, por lo que no se recomienda en pacientes bajo tratamiento con TMX.

El efecto terapéutico se observa tras 1-2 semanas desde el inicio del tratamiento. Se recomienda el uso de dosis de 10 mg / d para minimizar la aparición de efectos secundarios (67).

La fluoxetina (FLU) (20 mg/día) ha presentado datos controvertidos. Un estudio aleatorizado, cruzado en 81 mujeres con antecedentes de cáncer de mama mostró que la administración de 20 mg / día de FLU disminuye la puntuación de la puntuación de los sofocos en un 50% frente al 36% para el grupo placebo ($p = 0,35$) al final del primer período del estudio. Después de cruce, la disminución de la puntuación de frecuencia y sofocos fue del 19% ($p = 0,01$) en el grupo de tratamiento frente al 24 % ($p = 0,02$) del placebo 68. La eficacia de la FLU se observó en las tres semanas después del comienzo del tratamiento y parece que el máximo de obtiene a los seis meses (68). Es recomendable empezar con una dosis de 10 mg / día y en caso de no tener respuesta terapéutica a las tres semanas aumentar a 20 mg / día.

Algunos estudios, pero no todos, han mostrado que bajas dosis de citalopram (CIT) (10-20 mg/día) disminuye los sofocos en comparación con placebo. El fármaco es bien tolerado y 20 mg parece ser la dosis óptima. A pesar de que la reducción en las puntuaciones de sofocos fue similar a la dosis de 10 mg, hubo un beneficio adicional sobre las actividades diarias con 20 mg, incluyendo mejoras en el sueño, el humor y el disfrute de la vida (69,70).

El escitalopram (ESC) (10 a 20 mg/día) también parece ser más eficaz que el placebo. En un ensayo a ocho semanas de 205 mujeres con síntomas menopáusicos, el ESC fue ligeramente mejor reduciendo la frecuencia de los sofocos comparado con el placebo (47 frente al 33% de reducción, respectiva mente). Aunque el efecto parece ser modesto, la satisfacción con el tratamiento fue mayor en el grupo de escitalopram que en el grupo placebo (70 frente al 43%, respectivamente) (71-73).

Los ISRS se deben utilizar con precaución en mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante con TMX ya que los ISRS reducen el metabolismo del TMX a su metabolito más activo endoxifeno, mediante la inhibición de la CYP2D6. Se desconoce el impacto de este efecto sobre la recurrencia del cáncer de mama o la supervivencia. Los efectos adversos parecen ser mayores en pacientes con variantes genéticas de la CYP2D6.

Entre los ISRS, existe un gradiente de potencia para la inhibición de la CYP2D6: la paroxetina y la FLU son fuertes inhibidores del

CYP2D6, la sertralina y la duloxetina son inhibidores moderados, y el CIT y el ESC son inhibidores débiles.

GABAPENTINA

Aún se desconoce el mecanismo de acción exacto de la gabapentina. Se diseñó para cruzar la barrera hemato-encefálica y simular los efectos fisiológicos del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), pero se une a un receptor previamente desconocido en lugar de cualquiera de los receptores GABA conocidos.

Está aprobado para el tratamiento de los trastornos convulsivos y la neuralgia post-herpética, pero también se ha utilizado fuera de etiquetado para otras indicaciones. La gabapentina (GAB) parece ser eficaz en la reducción de la frecuencia de los sofocos.

Varios ECAs, controlados con placebo, mostraron que la GAB (300 mg tres veces al día) redujo los sofocos en un 50%, 4 semanas después de su inicio, y que las dosis más altas (es decir, 2.700 mg/día) podrían funcionar mejor (74,75). Dos de estos ensayos incluyó datos de hasta 12 semanas, mostrando el mantenimiento de esta disminución de la actividad de sofocos para este período de tiempo (76).

En un ECA realizado con población específica de mujeres con cáncer de mama, de las cuales el 70% estaba siendo tratada con TMX. Pandya y cols (77) demostraron que la GAB a dosis de 900 mg (300 mg / 3 veces al día), es significativamente más eficaz que la dosis de 300 mg. 371 pacientes (119 placebo, 123 GAB x 300 mg, y 129 GAB x 900 mg) se evaluaron a las 4 semanas y 347 (113 placebo, 114 GAB x 300 mg, y 120 GAB x 900 mg) a las ocho semanas. Los resultados indican un mayor porcentaje de reducción de los sofocos a las 4 y 8 semanas en los grupos de tratamiento: 21% (IC 95%: 12 - 30) y 15% (IC 95%: 1 - 29) en el grupo de placebo; 33% (IC 95%: 23 - 43) y 31% (IC 95%: 16 - 46); en el grupo de la GAB x 300 mg; 49 % (IC 95%: 42 a 56) y 46% (IC 95%: 34 - 58) en el grupo de la GAB x 900. Los autores concluyeron que sólo la dosis altas de GAB (900 mg) se asocian con disminuciones significativas de los sofocos, tanto en frecuencia como en gravedad.

La GAB a una dosis de 300 a 600 mg al acostarse es muy útil para el alivio de la sudoración nocturna y trastornos del sueño (74,75,78). Muchas mujeres refieren que se vuelven a dormir con más facilidad de lo que hacían antes del tratamiento. El efecto sedante de la GAB y sus efectos para reducir la inestabilidad vasomotora actúan juntos. En general, los sofocos durante el día no son tan molestos para la paciente y la GAB puede ser necesaria sólo durante la noche. Este régimen también minimiza los efectos secundarios de la GAB encontradas durante el día.

Un estudio multicéntrico comparó directamente la VEN con GAB (tomados tres veces al día, más que como una dosis antes de acostarse) en un ensayo cruzado. Ambos agentes redujeron el promedio de los sofocos en un 66%, pero las pacientes prefirieron la VEN a la GAB (79).

La GAB no interfiere con la toma de TMX (75). Tiene una eficacia razonable y superior al placebo en la reducción de los sofocos. Una vez más, hay que considerar los efectos secundarios en este grupo vulnerable; hinchazón, aumento de peso, y sedación son los efectos secundarios más importantes que se encuentra con la terapia con GAB. Es razonable comenzar con una dosis baja y aumentar hasta ajustar la dosis (74,75,78).

CLONIDINA

La clonidina (CLN) es un agente alfa-adrenérgico que ha mostrado cierto grado de eficacia para el tratamiento de la sintomatología vasomotora de la menopausia en mujeres con cáncer de mama. No se

recomienda su uso en primera instancia por los frecuentes efectos adversos.

Aunque la CLN disminuye los sofocos en un 40%, este hallazgo es sólo una mejora del 15% sobre el placebo en mujeres con antecedentes de cáncer de mama. A pesar de que esta reducción adicional de los sofocos es significativa, es sólo un efecto moderado y viene acompañado con efectos adversos, tales como somnolencia, mareos y sequedad de boca (80).

En vista de los beneficios restringidos de la CLN, sus efectos tóxicos evidentes, y la disponibilidad de otros nuevos fármacos, la CLN no es la primera opción de tratamiento para los sofocos.

Fitoterapia: Fitoestrógenos

El mecanismo de acción fundamental de las isoflavonas reside en su interacción con los receptores estrogénicos (RE), sobre todo con los RE beta, siendo muy baja su afinidad por los RE alfa (81).

En este sentido el uso de preparados a base de soja con fines terapéuticos plantea un dilema especial para las mujeres con historia de cáncer de mama, habida cuenta de que su mecanismo de acción implica la activación de RE- β pudiendo desencadenar el crecimiento de tumores de mama. Se ha sugerido, por otro lado que las isoflavonas actuarían como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), bloqueando la acción de los estrógenos más potentes en cualquier célula de cáncer de mama (81).

Se han publicado distintos meta-análisis sobre la influencia del consumo de soja en la densidad de tejido mamario y en el riesgo de cáncer de mama. En el meta-análisis de Dong y Quin (2011) (82) de comprobó que el consumo de isoflavonas se asoció inversamente con el riesgo de incidencia de cáncer de mama (RR = 0,89, IC 95%: 0,79 - 0,99). Sin embargo, el efecto protector de la soja sólo se observó entre los estudios realizados en poblaciones asiáticas (RR = 0,76, 95% CI: 0,65-0,86), pero no en la población occidental (RR = 0,97, IC del 95%: 0,87 a 1,06). Por otro lado el meta-análisis de Hooper y cols (2010) (83) sugiere que no existe un efecto general de las isoflavonas sobre la densidad del tejido mamario en todas las mujeres incluidas en el meta-análisis [diferencia de medias (DM) 0,69%, IC 95%: -0,78 - 2,17] o post-menopáusicas (DM -1,10%, IC 95 %:-3,22 - 1,03). Sin embargo, hubo un ligero aumento en la densidad mamográfica en mujeres premenopáusicas (MD 1,83%, IC 95% 0,25 - 3,40) sin heterogeneidad, pero este efecto se perdió en uno de los tres análisis de sensibilidad.

Algunos meta-análisis muestran la eficacia de las isoflavonas sobre la sintomatología vasomotora, pero incluyen ensayos realizados mayoritariamente en población sana (60,81,84). Sin embargo, los casos ensayos clínicos realizados sobre pacientes con cáncer de mama son de corta duración, con una proporción variable de mujeres en tratamiento con TMX, y en ningún caso han demostrado eficacia para la sintomatología vasomotora.

Para las mujeres que han superado al cáncer de mama, la evidencia actual sugiere que el consumo de soja o de alimentos de soja no tiene efectos adversos sobre la recidiva o la supervivencia, y hay la posibilidad de que estos alimentos ejerzan un efecto sinérgico positivo con TMX.

En todo caso, las evidencias disponibles hasta la fecha son escasas, y se requiere de otros estudios prospectivos antes de hacer recomendaciones en relación a la administración de isoflavonas en mujeres con antecedente de cáncer de mama.

En cuanto al uso concomitante con TMX, las isoflavonas pueden ejercer un antagonismo competitivo con el TMX sobre los receptores estrogénicos y por tanto disminuir la acción de este último, sobre todo

en tumores RE (+) (81). Los escasos estudios clínicos sobre el particular ofrecen resultados dispares que no permiten establecer conclusiones firmes hasta el momento, pero la plausibilidad biológica de esta interacción obliga a la prudencia en su uso en estas circunstancias (85).

En lo referente a los inhibidores de la aromataasa, solamente hay un estudio sobre humanos en el que se encontró una relación inversa entre el consumo dietético de isoflavonas y la tasa de recurrencias en mujeres supervivientes de cáncer de mama tratadas con anastrozol, lo que sugeriría una acción sinérgica entre éste y las isoflavonas (86).

Tratamientos no farmacológicos

Dada la relevancia de la sintomatología vasomotora en muchas mujeres con cáncer de mama, y que no disponemos de terapias farmacológicas de eficacia y seguridad óptimas, no es de extrañar que hayan sido empleadas intervenciones no farmacológicas con este fin. Existe cierta evidencia de la posible eficacia de algunas medidas, pero en general ésta es procedente de escasos estudios de calidad baja o moderada, por lo que deben ser interpretadas con cautela.

HIPNOSIS

La hipnosis parece ser prometedora en el alivio sintomático de estas pacientes, a juzgar por los resultados de un estudio reciente, en el que observó una reducción notable de los sofocos, y una mejoría del sueño y de los síntomas de ansiedad y depresión. En una prueba piloto, la hipnosis redujo sustancialmente los sofocos en un 60% en la frecuencia de sofocos y en el 70% de reducción en la puntuación de sofocos tras cinco sesiones de entrenamiento de auto-hipnosis (87).

Acupuntura

La acupuntura ha sido estudiada como una terapia potencial para los sofocos, pero los resultados hasta la fecha no son prometedores. Un meta-análisis encontró una tendencia positiva, sin ser significativa, de la acupuntura respecto a los controles (agujas simuladas) (88). Sin embargo, es posible que un régimen más largo y/o más intenso de acupuntura pudiera ser eficaz.

Técnicas de relajación

Las técnicas cognitivo-conductuales de relajación controlada, han mostrado en general resultados positivos en la reducción de los sofocos al disminuir la activación fisiológica y el estrés. Datos preliminares apoyan que la respiración lenta abdominal (respiración rítmica) una o dos veces por día podría reducir los sofocos en un 40%. Un único estudio acerca del uso terapéutico del yoga en pacientes con cáncer de mama, encontró un moderado alivio de las sofocaciones, así como de otros síntomas frecuentes (dolores articulares, fatiga, insomnio...) (89).

El bloqueo del ganglio estrellado

El bloqueo del ganglio estrellado ha sido objeto de varios estudios con unos resultados muy notables sobre los sofocos y los trastornos del sueño de estas pacientes. Se desconoce el mecanismo de acción de esta técnica.

Un estudio piloto publicado en 2008 en 13 pacientes después del cáncer de mama a las que se les administró 7 ml de bupivacaína 0,5% a nivel de la C6 demostró que, tras un seguimiento de 42,6 semanas, el número medio de sofocos se redujo de 79,4 sofocos/semana al inicio del estudio a 6,9 por semana (mas del 80 %). Los hallazgos de este estudio sugieren el bloqueo del estrellado puede proporcionar a las

pacientes supervivientes de cáncer de mama un alivio de los sofocos graves, así como mejora los problemas de insomnio (90).

Estos datos se confirmaron en el estudio de Pachma y cols (2011) (91), donde produjeron un bloqueo ganglionar, administrando 7 ml de bupicaina al 0,5 % en 10 pacientes supervivientes de cáncer de mama con sofocos graves o moderados. Al final del seguimiento de 6 semanas se había producido una mejora del 60 % de la frecuencia e intensidad de los sofocos.

RECOMENDACIONES FINALES

Como consecuencia de la detección cada vez más temprana del cáncer de mama, en combinación con el desarrollo de protocolos de tratamientos más eficaces, podemos esperar un aumento de supervivencia del cáncer de mama en los próximos años (92,93). Aunque existen alternativas no-hormonales disponibles para las mujeres con antecedentes de cáncer de mama para el alivio de los síntomas climatéricos, éstas no se acercan a la efectividad de la THS presentando sus propios efectos secundarios.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio WHI, que muestra un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de THS, es razonable tener precaución en mujeres que han tenido cáncer de mama, y empezar primero con tratamientos alternativos no hormonales como los nuevos antidepresivos.

Aunque no hay una recomendación específica para las autoridades sanitarias sobre el manejo de los sofocos en pacientes supervivientes o con antecedentes de cáncer de mama, los datos disponibles y el fracaso del tratamiento no farmacológico indica que el tratamiento de primera elección podría ser el uso de antidepresivos, como la venlafaxina, paroxetina y la gabapentina, ya que son los que han dado mejores resultados de eficacia y seguridad en este tipo de pacientes.

Sin embargo, en el subgrupo de mujeres con síntomas refractarios a estas alternativas, que afectan su calidad de vida, la opción de la THS debe ser revisado y tenida en cuenta. Las pacientes deben entender los riesgos y beneficios de la THS, además de los riesgos teóricos sobre los resultados del cáncer de mama antes de iniciar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvaro-Meca A, Debon A, Gil PR, et al. Breast cancer mortality in Spain: Has it really declined for all age groups? *Public Health*. 2012;126(10):891-895.
- Ferlay, J., Shin, HR, Bray, F, Forman, D, Mathers, C, and Parkin, DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2010. 28-11-2012.
- Ly D, Forman D, Ferlay J, et al. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer*. 2012.
- Njor S, Nystrom L, Moss S, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:33-41.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2365-2370.
- Murthy V, Chamberlain RS. Menopausal symptoms in young survivors of breast cancer: a growing problem without an ideal solution. *Cancer Control*. 2012;19(4):317-329.
- Lammerink EA, de Bock GH, Schroder CP, et al. The management of menopausal symptoms in breast cancer survivors: A case-based approach. *Maturitas*. 2012;73(3):265-268.
- WHO. Menopause. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO, 1996.
- Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*. 2006;9(1):49-58.
- McPhail G, Smith LN. Acute menopause symptoms during adjuvant systemic treatment for breast cancer: a case-control study. *Cancer Nurs*. 2000;23(6):430-443.
- Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M, et al. Hot flashes in postmenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer*. 1998;82(9):1682-1691.
- Stein KD, Jacobsen PB, Hann DM, et al. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(6):436-445.
- Cella D, Fallowfield L. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(2):167-180.
- Buzdar A. Hormonoterapia en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. *Seminars in Oncology*. 2002;1:61-73.
- Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, et al. Hot flashes. *Lancet*. 2002;360(9348):1851-1861.
- Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. 2005;23(2):117-125.
- Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric*. 2011;14(5):515-528.
- Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *J Br Menopause Soc*. 2006;12(1):7-11.
- Carpenter JS, Gilchrist JM, Chen K, et al. Hot flashes, core body temperature, and metabolic parameters in breast cancer survivors. *Menopause*. 2004;11(4):375-381.
- Rossmannith WG, Ruebberdt W. What causes hot flashes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(5):303-314.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):230-240.
- Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flashes. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1141-1144.
- Boutet G. [Management of hot flashes for breast cancer survivors]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012;40(4):241-254.
- Hickey M, Saunders C, Partridge A, et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1669-1680.
- Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. 2005;23(2):117-125.
- Beckman AL. Effect of intrahypothalamic norepinephrine on thermoregulatory responses in the rat. *Am J Physiol*. 1970;218(6):1596-1604.
- Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. *J Br Menopause Soc*. 2006;12(1):7-11.
- Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1990;76(4):573-578.
- Etgen AM, Ansonoff MA, Quesada A. Mechanisms of ovarian steroid regulation of norepinephrine receptor-mediated signal transduction in the hypothalamus: implications for female reproductive physiology. *Horm Behav*. 2001;40(2):169-177.
- Bider D, Mashiach S, Serr DM, et al. Endocrinological basis of hot flashes. *Obstet Gynecol Surv*. 1989;44(7):495-499.
- Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:124-130.
- Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):66-70.
- Curcio JJ, Kim LS, Wollner D, et al. The potential of 5-hydroxytryptophan for hot flash reduction: a hypothesis. *Altern Med Rev*. 2005;10(3):216-221.
- Carpenter JS, Yu M, Wu J, et al. Evaluating the role of serotonin in hot flashes after breast cancer using acute tryptophan depletion. *Menopause*. 2009;16(4):644-652.
- De Sloover KY, Ernst ME. Selective serotonin-reuptake inhibitors for the treatment of hot flashes. *Ann Pharmacother*. 2004;38(7-8):1293-1296.
- Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol*. 2006;24(9):1409-1414.
- Andrade C. Breast cancer and antidepressant use. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(9):e1156-e1157.
- Cobleigh MA, Berris RF, Bush T, et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. *Breast Cancer Committees of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *JAMA*. 1994;272(7):540-545.
- Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI. Hormone replacement therapy in women with breast cancer. Do the risks outweigh the benefits? *J Clin Oncol*. 1996;14(3):997-1006.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.

41. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
42. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7(4):R535-R540.
43. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-455.
44. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-455.
45. von SE, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):533-535.
46. Batur P, Blixen CE, Moore HCF, et al. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas*. 2006;53(2):123-132.
47. Erel CT, Senturk LM, Kaleli S. Tibolone and breast cancer. *Postgrad Med J*. 2006;82(972):658-662.
48. Helmond FA. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9392):1330-1331.
49. Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas*. 2003;46(1):1-6.
50. Speroff L. A clinician's review of the WHI-related literature. *Int J Fertil Womens Med*. 2004;49(6):252-267.
51. Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ*. 2006; 332(7542): 667.
52. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
53. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res*. 2012;14(1):R13.
54. Sismondi P, Kimmig R, Kubista E, et al. Effects of tibolone on climacteric symptoms and quality of life in breast cancer patients--data from LIBERATE trial. *Maturitas*. 2011;70(4):365-372.
55. Gadducci A, Biglia N, Cosio S, et al. Progestagen component in combined hormone replacement therapy in postmenopausal women and breast cancer risk: a debated clinical issue. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(12):807-815.
56. Warren MP. Is megestrol acetate a suitable option for treatment of hot flashes in women with breast cancer? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):650-651.
57. Grady D. Management of Menopausal Symptoms. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2338-2347.
58. Loprinzi CL, Diekmann B, Novotny PJ, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: a discussion of trial duration. *Menopause*. 2009;16(5):883-887.
59. Sturdee DW. The menopausal hot flush--anything new? *Maturitas*. 2008;60(1):42-49.
60. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-2071.
61. Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy*. 2009;29(11):1357-1374.
62. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059-2063.
63. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):124-135.
64. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric*. 2012;15(1):12-20.
65. Pinkerton JV, Constantine G, Hwang E, et al. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Menopause*. 2013;20(1):28-37.
66. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2827-2834.
67. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6919-6930.
68. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1578-1583.
69. Barton DL, Loprinzi CL, Novotny P, et al. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol*. 2003;1(1):47-51.
70. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med*. 2005;8(5):924-930.
71. Joffe H, Guthrie KA, Larson J, et al. Relapse of vasomotor symptoms after discontinuation of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram: results from the Menopause Strategies: Finding Lasting Answers for Symptoms and Health Research Network. *Menopause*. 2012.
72. Lacroix AZ, Freeman EW, Larson J, et al. Effects of escitalopram on menopause-specific quality of life and pain in healthy menopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Maturitas*. 2012;73(4):361-368.
73. Ensrud KE, Joffe H, Guthrie KA, et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2012;19(8):848-855.
74. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):221-235.
75. Hayes LP, Carroll DG, Kelley KW. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother*. 2011;45(3):388-394.
76. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Jr., et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):41-48.
77. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9488):818-824.
78. Brown JN, Wright BR. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy*. 2009;29(1):74-81.

79. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5147-5152.
80. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):788-793.
81. Haya J, Guerra JA. *Consensos en Fitoterapia Ginecológica.* Madrid: Panamericana, 2008.
82. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):315-323.
83. Hooper L, Madhavan G, Tice JA, et al. Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):745-760.
84. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2006;55(3):203-211.
85. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1449-1455.
86. Kang X, Zhang Q, Wang S, et al. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ.* 2010;182(17):1857-1862.
87. Elkins G, Marcus J, Stearns V, et al. Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychooncology.* 2007;16(5):487-492.
88. Lee MS, Kim KH, Choi SM, et al. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(3):497-503.
89. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD004923.
90. Lipov EG, Joshi JR, Sanders S, et al. Effects of stellate-ganglion block on hot flushes and night awakenings in survivors of breast cancer: a pilot study. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):523-532.
91. Pachman DR, Barton D, Carns PE, et al. Pilot evaluation of a stellate ganglion block for the treatment of hot flashes. *Support Care Cancer.* 2011;19(7):941-947.
92. Cheville AL, Nyman JA, Pruthi S, et al. Cost considerations regarding the prospective surveillance model for breast cancer survivors. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2325-2330.
93. Odle TG. Breast cancer survivorship and surveillance. *Radiol Technol.* 2011;83(1):63M-87M.

Artículo Original

El Hidrosalpinx: Características clínicas y seguimiento ecográfico

The Hydrosalpinx: Clinical Characteristics and sonographic follow-up

López-Olmos J.

Unidad de Ginecología. Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia

RESUMEN

Objetivo: Presentamos una serie de 31 casos de hidrosalpinges en 4 años y medio (2008-2012), sobre 28013 consultas. La prevalencia es 0,11%. Indicamos sus características clínicas y estudiamos el seguimiento ecográfico en el tiempo.

Diseño: Estudio clínico de las incidencias en los hidrosalpinges, y seguimiento ecográfico de los mismos.

Resultados: La edad media fue 42 años (entre 21 y 61 años). La paridad media fue 1,90 (entre 0 y 4). En 16,12% eran nuligestas. Presentaban antecedentes de EIP, enfermedad inflamatoria pélvica, 3 casos (9,67%). Presentaban antecedentes de ET, esterilización tubárica, 10 casos (32,25%). Antecedentes de histerectomía en 6 casos (19,35%), así como también 6 casos de antecedentes de cesáreas (19,35%). Dolor, sólo presentaban 3 casos (9,67%).

6 casos se remitieron al hospital (19,35%): 2 casos, por tamaño grande del hidrosalpinx; 2 casos, por pólipos endometriales; 1 caso, por esterilidad con SOP, síndrome ovarios poliquísticos; y otro caso por quiste simple de ovario.

En el seguimiento ecográfico, en 5 casos (16,12%), el hidrosalpinx desapareció. Pero persiste en 20 casos (64,51%), y en un caso, incluso a los 36 meses.

Conclusiones: En 64,51%, los hidrosalpinges persisten a lo largo del tiempo, en el seguimiento ecográfico. Como es una patología crónica, que no produce molestias, salvo en caso de infertilidad, el tratamiento conservador es adecuado.

PALABRAS CLAVE

Hidrosalpinx, Ecografía vaginal

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jorge López-Olmos

Avda. Navarro Reverter, 4, 13^a

46004, Valencia (España)

Tlf.: 607213220

E-mail: jlopezo@sego.es

ABSTRACT

Objective: We present a series of 31 cases of hydrosalpinges in four years and a half (2008-2012), over 28013 consultations. The prevalence is 0,11%. We show the clinical characteristics and we studied the sonographic follow-up.

Design: Study of the clinical incidents in the hydrosalpinges, and sonographic follow-up.

Results: The mean age was 42 years (range, 21-61). The mean parity was 1,90 (range, 0-4). In 16,12% the women are nulligravides. They present antecedents of PID (pelvic inflammatory disease) in 3 cases (9,67%), antecedents of TS (tubercular sterilization) in 10 cases (32,15%), antecedents of hysterectomies in 6 cases (19,35%) as soon as caesarean section antecedents in 6 cases (19,35%). Only 3 cases (9,67%) presented pain.

6 cases were referred to the hospital (19,35%): 2 cases by great size of the hydrosalpinx; 2 cases by endometrial polyps; 1 case by sterility and PCOS (polycystic ovarian syndrome); and 1 case by ovarian cyst.

In the sonographic follow-up, in 5 cases (16,12%) the hydrosalpinx disappear, but in 20 cases (64,51%), the hydrosalpinges persisted in time, one case included at 36 months.

Conclusions: In 64,51%, the hydrosalpinges persisted in time in the sonographic follow-up. How is a chronic pathology, what no produces discomfort, except in case of infertility, the conservative treatment is adequate.

KEYWORDS

Hydrosalpinx, Vaginal sonography

INTRODUCCION

El hidrosalpinx es la trompa dilatada con fluido: seroso (hidrosalpinx); pus (piosalpinx) o sangre (hematosalpinx) (1). En las fimbrias hay obstrucción, por adherencias infecciosas o inflamatorias. Se distiende la trompa, atrapando secreciones intraluminales. Aparece una masa anexial anecógena fusiforme (2). Se estrecha hacia el útero y se ensancha distalmente.

El hidrosalpinx se da en la EIP (enfermedad inflamatoria pélvica) crónica, y como complicación tardía de la ET (esterilización tubárica) (3), o de la histerectomía. La trompa está dilatada y llena de líquido, hay ausencia de pliegues intratubáricos, hay nódulos mucosos que representan los pliegues intratubáricos fibrosos, hiperecóticos, es el signo del rosario (4). (La trompa normal se identifica en ecografía si está rodeada de líquido). Aquí, hay paredes delgadas (característico de fase crónica), tabiques incompletos (en los tumores ováricos los tabiques son verdaderos), no hay dolor a la palpación, es líquido anecoico, y hay

forma piriforme o de retorta. El diagnóstico diferencial con las asas intestinales es por la falta de peristaltismo (2).

Se han señalado otras causas de hidrosalpinx, como la endometriosis, los tumores adyacentes o las adherencias por cirugía previa (5). Puede haber una estructura tubal, multiquística, y con forma de S o C.

El hidrosalpinx se ve mejor en la ecografía, pero con la RMN, resonancia magnética nuclear, se puede determinar el origen de la masa anexial y la causa del hidrosalpinx (6). Con hidrosalpinx, puede estar asintomática, o tener dolor abdominal bajo o dolor pélvico, e infertilidad. Si el hidrosalpinx es mayor de 10 cm puede parecer un cistadenoma de ovario, pero habitualmente se ve el ovario separado de la masa. La RMN es mejor que la ecografía vaginal para el diagnóstico de EIP, con mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo.

En este trabajo, presentamos una serie de 31 casos de hidrosalpinges, en un periodo de 4 años y medio, estudiando sus características clínicas y su seguimiento ecográfico en el tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante los años 2008-2012, hasta el 30-6-2012, un periodo de 4 años y medio, en la consulta de Ginecología del autor, en el Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia, hemos recogido 31 casos de hidrosalpinges sobre un total de 28013 consultas. Suponen el 0,11%.

Estudiamos: la edad, paridad (gestaciones, partos y abortos), la edad a la menarquía, la edad a la menopausia, el IMC (índice de masa corporal), los antecedentes médicos y quirúrgicos, los antecedentes ginecológicos incluyendo de EIP y de ET, el tipo de ciclos menstruales, si hubo trastornos del ciclo, si presentaron dolor, el método contraceptivo utilizado, y si eran fumadoras.

Se ha hecho un seguimiento ecográfico del hidrosalpinx, programado a 3, 6, 12, 18, 24 y 30 meses, para ver la evolución en el tiempo. Se indican también las incidencias.

En el análisis estadístico, se calculan rangos, medias y desvios para los datos cuantitativos. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes.

RESULTADOS

Sobre 28013 consultas en 4 años y medio, 2008-2012, se encontraron 31 casos de hidrosalpinx, corresponden al 0,11%.

En la Tabla I, se muestran los casos y el nº de consultas por año. Oscilaron entre el 0,05% en 2009 (4 casos) y el 0,22% (11 casos) en 2010. También se muestran los datos cuantitativos de: edad, paridad, edad a la menarquía, edad a la menopausia e IMC. La edad media fue 42,19 años. La paridad media, 1,90. En 5 casos eran nuligestas (16,12%). La edad a la menarquía, media 12,91 años. La edad a la menopausia, media 43,75 años (sobre 9 casos, en 7 de ellos quirúrgica). El IMC, media 29,87.

Antecedentes médicos presentaban 23 casos (74,19%). Entre ellos: HTA en 6, casos (19,35%), depresión en 4 casos (12,90%). Salpingitis aguda o EIP se dio en 3 casos (9,67%).

Antecedentes quirúrgicos presentaban 20 casos (64,51%). Entre ellos: 6 histerectomías (19,35%), 4 abdominales simples, 1 subtotal y 1 vaginal. Apendicectomía, en 6 casos (19,35%). Peritonitis, 1 caso (3,12%). Antecedentes de cesáreas, en 6 casos (19,35%): 4 casos con 2, 1 caso con 3 y 1 caso con 4 cesáreas. Presentaban esterilización tubárica (ET), 10 casos, (32,25%).

El tipo de ciclo menstrual era normal en 25 casos (80,64%). En 6 casos había trastornos del ciclo (19,35%): oligomenorreas en 1 caso, amenorrea en 3 casos, ataxia menstrual en 1 caso e hipermenorreas en 1 caso.

El método contraceptivo utilizado: en 3 casos preservativo, y en 1 caso, respectivamente, píldora, anillo vaginal y DIU (dispositivo intrauterino). En 15 casos no utilizaban, ya que se contabilizan las esterilizaciones y las histerectomías, y las menopausias naturales.

AÑO	CONSULTAS	CASOS	%
2008	7328	6	0,08
2009	6839	4	0,05
2010	4833	11	0,22
2011	4719	5	0,1
2012*	2294	5	0,21
	28013	31	0,11

*, hasta 30-6-2012

DATO	RANGO	MEDIA	DESUDIO
EDAD	21-61	42,19	8,52
GESTACIONES	0-7	2,32	1,66
PARTOS	0-4	1,9	1,19
ABORTOS	0-5	0,41	1,02
IMC	25-37,45	29,87	4,65
EDAD MENARQUIA	9-16	12,91	2,23
EDAD MENOPAUSIA	40-48	43,75	3,41

IMC, índice masa corporal

TABLA 1. El hidrosalpinx. Casos-año. Datos cuantitativos

Presentaban dolor 3 casos (9,67%), y dispareunia 1 caso (3,22%). Eran fumadoras sólo 2 casos (6,45%).

En la Tabla II, se presentan los hidrosalpinges, con la edad de cada caso, la indicación del lado afecto, las medidas, tanto al inicio como en la evolución ecográfica a 6, 12, 18, 24, y 30 meses, así como las incidencias en ese tiempo. Se señalan también los casos con EIP y con ET e histerectomías. Eran derechos, 20 casos (64,51%), e izquierdos, 11 casos (35,48%).

En resumen: se remitieron al hospital 6 casos (19,35%); por su tamaño los nº 6 y 27. El nº 19, por la existencia de pólipo endometrial, para histeroscopia; el nº 23, por pólipo endometrial + mioma submucoso. El nº 28, por esterilidad, con SOP, síndrome del ovario poliquístico; y el nº 29 por quiste simple de ovario izquierdo.

En 5 casos (16,12%), el hidrosalpinx desaparece. El caso nº 26, a los 6 meses; el caso nº 3, a los 12 meses; los casos 4 y 21 a los 24 meses; y el caso nº 5, a los 48 meses.

Persisten 20 casos (64,51%): a los 6 meses, 2 casos (nº 15 y 31); a los 12 meses, 6 casos (nº 2, 7, 8, 13, 15 y 31); a los 18 meses, 1 caso (nº 1); a los 30 meses, 1 caso (nº 16); y a los 36 meses, 1 caso (nº 17). Los casos restantes, están pendientes de evolución.

En las figuras 1-10, se muestran los hidrosalpinges ecográficamente más demostrativos. En la figura 1, ampliada, destaca la pared tubárica y los tabiques incompletos, como en la figura 4. En la figura 2, la imagen típica de S o C. Y en la figura 8, junto al hidrosalpinx, se ve el ovario, con imagen de SOP.

DISCUSIÓN

Hay 5 hallazgos ecográficos específicos de hidrosalpinx (HS): 1) septos incompletos; 2) proyección lineal corta; 3) proyecciones pequeñas redondas; 4) forma tubular, y 5) presencia del signo cinturón o talle. Se estudia la probabilidad de estos hallazgos ecográficos para discriminar HS de otras masas anexiales (7). Se calculó la probabilidad de estos signos y de sus combinaciones. Las probabilidades de los signos fueron, respectivamente: 2,1; 3,5; 2,7; 10,5 y 20,5. Las ecografías preoperatorias las veían dos radiólogos independientemente. Eran 55 pacientes y 67 masas anexiales quísticas. Fueron 26 hidrosalpinges (39%), 36

Caso	Edad	Lado	Datos	Inicial(mm)	Meses							
					6	12	18	24	30	36	48	
1	48	D	HTS	31 x 38		60 x 60	60 x 60					
2	40	I		37,4 x 22,6	17 x 25	45,5 x 16,9						
3	34	D		58,5 x 17,3		negativo						
4	44	D	H.vaginal ET					negativo				
5	54	D	HTS ET	38 x 26				42 x 24	50 x 50	37,9 x 21,9	negativo	
6	40	D	ET	27 x 27	42,9 x 47,4	Se remite						
7	24	I		34,2 x 17,2	30 x 22	26,3 x 38,9						
8	45	D	EIP	19,5 x 34		48,7 x 26						
9	45	D		27 x 10								
10	34	I		18 x 6								
11	29	I		23,5 x 46,4								
12	47	I		49,1 x 26,2								
13	45	D		45,3 x 26,8	34,4 x 23,6	23,8 x 12,2						
14	36	D	EIP	37,9 x 21,2								
15	49	D	HTS	77,4 x 35,7	63,1 x 28,6							
16	50	D	ET	43,3 x 30,2				51 x 22,5	51 x 22,5			
17	44	I		33 x 13				33 x 13		33 x 13		
18	61	D	ET	9,5 x 34,4								
19	45	I		20 x 7	Se remite por pólipo endometrial							
20	50	D		40,3 x 20,7								
21	46	I	ET	29 x 14		44 x 11,4		negativo				
22	48	D	ET	53 x 22								
23	43	D	ET	40,2 x 12	Se remite por pólipo endometrial + mioma submucoso							
24	49	D		38,5 x 15,5								
25	45	D	HTS	38,6 x 12,5								
26	21	I		45 x 19	negativo							
27	45	D		27,9 x 64,1	68,4 x 35,9	Se remite						
28	33	D		22,4 x 41,1	Se remite por esterilidad + SOP							
29	43	I	H. subtotal	43 x 23	Se remite por quiste simple ovario izquierdo							
30	36	I		41 x 19								
31	35	D	EIP,ET	18 x 22	32,4 x 15,9							

TABLA 2. Hidrosalpinges. Seguimiento ecográfico

HTS, histerectomía total simple
 ET, esterilización tubárica
 EIP, enfermedad inflamatoria pélvica
 H. vaginal, histerectomía vaginal
 H. subtotal, histerectomía subtotal
 negativo, el hidrosalpinx ha desaparecido
 SOP, síndrome ovarios poliquísticos
 D, derecho
 I, izquierdo

neoplasias ováricas (54%) y 5 masas paraováricas (7%). El diagnóstico de HS es: con la forma tubular y presencia del signo del cinturón, $p = 18,9$ (se vio en 12 casos, y no en otras masas); y con pequeñas proyecciones redondas y forma tubular, $p = 22,1$ (se vio en 14 casos, y en 1 masa). Eran mujeres de 26-87 años, media 62 años. Casi todas eran postmenopáusicas, y todos los HS se debían a cirugía previa, ninguna con EIP.

El problema del HS es con infertilidad. Por eso, la Sociedad de Endocrinología Reproductiva e Infertilidad (SERI) y la Sociedad de Cirujanos Reproductivos (SCR), en inglés siglas SREI y SRS, pidieron a sus miembros la evaluación, definición y manejo del HS (8). Enviaron un cuestionario de 30 ítems a sus miembros, contestaron 442 de 1070 (tasa de respuesta, 41%). El 57% hacían su propia HSG (histerosalpingografía), el 54,5% con radiólogo. El HS era clínicamente significativo si ocluye distalmente, 80,4%, o si es visible en ecografía, 60%.

Uno de cada 4, extirpa el HS unilateral, antes de hacer hiperestimulación de ovario controlada, inseminación intrauterina o de dar clomifeno. Antes de tratamiento de infertilidad, lo quitan, cuando es unilateral. El médico privado interviene más, riesgo relativo, $RR = 1,81$. El método preferido es la salpingectomía por laparoscopia. Si la HSG no es concluyente, el 61,1% hacen laparoscopia + cromopertubación.

Eran 274 hombres (62,8%) y 155 mujeres (35,6%). Media de edad, 50 años. Trabajan en privado, 53%; en público, 18,8%, y en público y privado, 43,2%. La media de años de práctica, 17.

Se hace salpingectomía por HS antes de la FIV, fecundación in vitro, para mejorar el resultado. Porque se sospecha que hay efecto embriotóxico directo del líquido del HS, disminución de la receptividad endometrial, y el fluido tubárico empuja al embrión del útero, hace un efecto lavado. Con oclusión tubárica distal se hace FIV. Pero con HS disminuye la tasa de nacimientos en 50%, y hay 2-3 veces más de abortos. Por eso para mejorar los resultados de la FIV, se hace antes salpingectomía por laparoscopia (9).

Se han señalado (10, 11):

- efecto gametotóxico y embriotóxico del líquido del HS
- tiene endotoxinas
- produce stress oxidativo
- falta de nutrientes para el blastocisto
- disminución de citoquinas e integrinas para la implantación
- disminución del flujo sanguíneo endometrial y subendometrial
- efecto lavado del embrión
- aumento del peristaltismo endometrial

Todo ello haría que la receptividad endometrial estuviera alterada. Aunque no se conocen bien todos los mecanismos. También se dice, que habría infección por Chlamydia trachomatis, porque hay anticuerpos. Habría que dar doxiciclina.

Con HS bilateral en ecografía, hay peor pronóstico. Con HS en ecografía visible, si no se quita, hay peor pronóstico. Con estimulación ovárica, el HS puede aumentar de tamaño. Hay que hacer cirugía funcional si el HS tiene mínimas adherencias en la mucosa, o si no tiene. Si no se puede, cirugía más radical. La salpingectomía por laparoscopia (12). La resección no debe hacerse cerca del útero. Hacerla cerca del lado de la trompa, para no afectar la circulación del ovario.

Se han indicado otros procedimientos, como la aspiración del HS, que no es eficaz; la oclusión mecánica proximal, con ligadura, con diatermia bipolar u oclusión por histeroscopia. Y la salpingoplastia.

Un estudio compara el tratamiento conservador con el radical (13). Hacen un protocolo de manejo de las pacientes infértiles con HS, en 2003-2007. Hacen ecografía, HSG, determinaciones hormonales y espermograma. Por laparoscopia, cirugía conservadora -neosalpingostomía, o radical-salpingectomía. Eran 115 hidrosalpinges en 153 trompas confirmadas. Hicieron neosalpingostomía en 35 pacientes y 50 hidrosalpinges. Manejo conservador en 43,5%. Hicieron salpingectomía en 46 pacientes y 65 hidrosalpinges.

La tasa de embarazo acumulativa global fue 61%, por pareja, en 33/54 pacientes. La tasa de embarazo con salpingectomía bilateral, después

de FIV fue 47,8%. Con una trompa funcional, la tasa de embarazos acumulativa fue 63,3%, y hubo embarazos espontáneos en 30,4%. El seguimiento fue de media, 31,8 meses. Es necesaria información clara y conocimiento total del protocolo para las pacientes.

Pero el HS no afecta sólo la infertilidad. Ahora veremos otras posibilidades.

El HS puede cambiar de tamaño durante el ciclo menstrual (14). Una mujer de 32 años, con endometriosis desde los 24 años, y a los 30 años laparoscopia y quistectomía por endometriosis derecha. Presentaba un HS izquierdo, aumentaba en el periodo ovulatorio, y luego disminuía. Los cambios de volumen del HS serían reflejo de la producción de fluido del HS regulado por las hormonas ováricas. En la laparoscopia tenía adherencias densas entre las fimbrias de la trompa izquierda y la cara posterior uterina. Practican salpingectomía. En la AP (anatomía patológica): endometriosis de la serosa.

La retención urinaria en la mujer es rara. La obstructiva se debe a útero miomatoso, leiomioma uretral, cáncer de uretra, cálculos o prolapso uterino. Un caso de retención intermitente por desplazamiento de útero y cérvix por un gran HS (15). En una mujer de 48 años, infértil (sospecha de EIP e infección por Tricomonas 20 años antes). En la laparoscopia diagnóstica, tenía adherencias pélvicas y obstrucción tubárica. Era nuligesta. Ahora tenía, retención urinaria completa. Por cateterismo se obtuvieron 1000 cc de orina. A la exploración: masa pélvica. En ecografía vaginal y abdominal: útero normal, en retro. En Ovario izquierdo, masa quística de $17 \times 7,2 \times 11$ cm. Se practica laparotomía exploradora, viendo una masa quística de 14 cm. Había HS derecho e izquierdo, y un mioma subseroso en fondo. Se practicó salpingectomía derecha y salpingooforectomía izquierda. La AP confirmó ambos hidrosalpinges. A los 7 meses tenía orina residual normal.

Otro caso en una mujer de 43 años, G1 C1, con dificultad a la micción y frecuencia-urgencia, tras histerectomía por útero miomatoso (16). En la urodinámica, obstrucción infravesical. Se diagnosticó de HS izquierdo. Ecografía renal, normal. Ecografía vesical: se veían dos porciones con tabique, y persisten los dos compartimentos tras la micción. En la ecografía vaginal, imagen anecoica sin comunicación vesical. En la RMN, masa quística de anexo izquierdo de 8×10 cm. Era un HS que comprime la vejiga. Se practicó laparoscopia y salpingectomía izquierda.

Otra posibilidad es la torsión del HS. Puede ser después de histerectomía. Una mujer de 51 años, G4P4, con histerectomía vaginal por prolapso 5 años antes (17). Tenía dolor abdominal bajo y dificultad a la micción 2 semanas. Era obesa, $IMC = 32$. A la exploración, masa quística sobre cúpula vaginal. En la ecografía vaginal, quiste de $7,8 \times 6 \times 4$ cm en pelvis, posible quiste de ovario. Tras fallar la laparoscopia por la obesidad, se hace laparotomía, encontrando un HS izquierdo torsionado, de $10 \times 4 \times 5$ cm, entremezclado con el ligamento redondo. Se practicó salpingectomía izquierda. Con histerectomía, y conservación anexial, y dolor pélvico, pensar en torsión de HS.

La torsión puede ser en mujer postmenopáusica (18). Una mujer de 70 años, con dolor abdominal bajo 1 semana. En la ecografía, masa quística de $5,3 \times 5,8$ cm, sin septos. En la laparoscopia, masa quística torsionada, en anexo derecho, adherida a cara posterior uterina, y separada del ovario atrófico. Se practicó salpingooforectomía. La torsión es rara en la postmenopausia, pero hay que pensar en ella.

La torsión aislada del HS es una causa rara de dolor pélvico agudo (19). El diagnóstico preoperatorio es difícil por clínica no específica. El diagnóstico definitivo es en la exploración quirúrgica ante la sospecha de tumor anexial. Una mujer de 34 años, nuligesta, con historia de ETS (enfermedades de transmisión sexual), presentó dolor pélvico agudo, con náuseas y vómitos. Tenía masa anexial derecha en la exploración y ecografía. Se practicó salpingectomía derecha, en la laparotomía, tenía HS con hemorragia y necrosis.

Otro caso raro, es el adenocarcinoma primario de la trompa que se presenta como HS (20). Es un caso de cáncer endometriode en salpingectomía laparoscópica por HS. Una mujer de 38 años, G1P1, con oclusión tubárica derecha en HSG antes del embarazo. Tenía dolor

abdominal bajo. En la ecografía vaginal, imagen quística de paraovario derecho, de 15 mm, con proyecciones intraquísticas, se pensó HS. El CA 125 era normal. En la laparoscopia, HS de 3 cm, y practican salpingectomía derecha. En la AP: adenocarcinoma endometriode pobremente diferenciado, pT1a Nx Mx, G3. A las 3 semanas, se practicó histerectomía + anexectomía derecha + anexectomía izquierda + omentectomía + linfadenectomía paraaórtica. Como estadio IA de la FIGO, luego recibió quimioterapia con cisplatino y paclitaxel.

Finalmente, de nuestra serie de hidrosalpinges, 31 casos en 4 años y medio, sobre 28013 consultas, suponen el 0,11%. La edad media fue 42 años, y la paridad media 1,90. Eran nuligestas el 16,12%. El antecedente

de EIP se halló en 3 casos (9,67%), y el antecedente de ET en 10 casos (32,35%). Antecedentes de cesáreas y de histerectomías, hubo en 6 casos, respectivamente, (19,35%). Presentaron dolor 3 casos (9,67%), y dispareunia 1 caso (3,22%).

Se remitieron al hospital 6 casos (19,35%), 2 por su tamaño, 2 por pólipos endometriales asociados, 1 por infertilidad con SOP, y otro por quiste simple de ovario.

En el seguimiento ecográfico, el HS desaparece en 5 casos (16,12%), pero en 20 casos persisten los hidrosalpinges (64,51%), un caso incluso a los 36 meses.



Figura 1. CASO nº 16. Imagen ampliada. Se ve bien la trompa con los tabiques incompletos

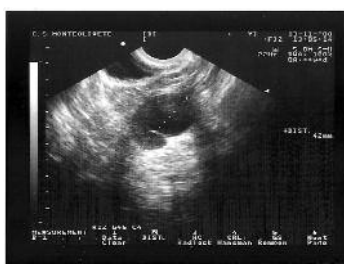


Figura 2. CASO nº 5. Imagen típica en forma de C



Figura 3. CASO nº 3



Figura 4. CASO nº 8. Trompa con tabiques incompletos



Figura 5. CASO nº 15



Figura 6. CASO nº 11



Figura 7. CASO nº 9

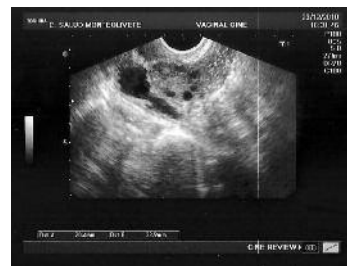


Figura 8. CASO nº 26 Imagen del hidrosalpinx junto al ovario con SOP

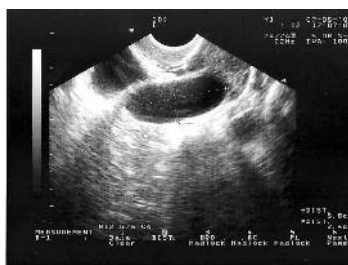


Figura 9. CASO nº 22



Figura 10. CASO nº 27 Trompa amorcillada

BIBLIOGRAFIA

1. Moyle, P.L.; Kataoka, M.Y.; Nakai, A.; Takahata, A.; Reinhold, C y Sala, E. Non ovarian cystic lesions of the pelvis. *Radiographics*, 2010, 30, 921-938.
2. Fleischer, A.C y Entman, S.S. Evaluación de las masas pélvicas mediante ecografía transabdominal y/o transvaginal, vol 2, cap 35, pag 904, en *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*, de FLEISCHER, A.C; MANNING, F.A; JEANTY, Ph y ROMERO, R. Marban, Madrid, 6ª ed, 2004.
3. Salem, Sh y Wilson, S.R. Ecografía ginecológica, vol 1, cap 15, pag 574, en *Diagnóstico por ecografía*, de RUMACK, C.M; WILSON, S.R; CHARBONEAU, J.W y JOHNSON, J.A.M. Elsevier-Mosby, Madrid, 3ª ed, 2006.
4. Timor-Tritsch, I.E y Monteagudo, A. Diagnóstico diferencial de las enfermedades inflamatorias de la pelvis, cap 21, pag En *Ecografía ginecológica de TIMOR-TRITSCH, I.E y GOLDSTEIN, S.R. Ed journal, Junin, Argentina, 2ª ed, 2010.*
5. Huertas, Cl. P; Brown, M.A y Semelka, R.C. MR imaging evaluation of the adnexa. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2006, 14, 4, 471-487.
6. Kim, M.Y; Rha, S.E; Nam, S; Jung, S.E; Lee, Y.J; Kim, Y.S; Byun, J.Y; Lee, A y Kim, M-R. MR imaging findings of hydrosalpinx: a comprehensive review. *Radiographics*, 2009, 29, 495-507.
7. Patel, M.D; Acord, D.L y Young, S.W. Likelihood ratio of sonographic findings in discriminating hydrosalpinx from other adnexal masses. *AJR*, 2006, 186, 1033-1038.
8. Omurtaga, K; Grindler, N.M; Roehl, K.A; Wrigth Bates, G (Jr); Beltsos, A.N; Odem, R.R y Jungheim, E.S. How members of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility and Society of Reproductive Surgeons evaluate, define, and manage hydrosalpinges. *Fertil Steril*, 2012.1-6.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society for Reproductive Surgeons. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2008, 90, suppl 3, S 66 – S 68.
10. Strandell, A. Treatment of hydrosalpinx in the patient undergoing assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2007, 19, 360-365.
11. Parihar, M; Mirge, A y Hasabe, R. Hydrosalpinx functional surgery or salpingectomy ?. The importance of hydrosalpinx fluid in assisted reproductive technologies. *J Gynecol Endosc Surg*, 2009, 1, 1, 12-16.
12. Bontis, J.M y Theodorides, Th. D. Laparoscopic management of hydrosalpinx. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1092, 199-210.
13. Chanelles, O; Ducarme, G; Sifer, Ch; Hugues, J-N; Touboul, C Y Poncelet, Ch. Hydrosalpinx and infertility: what about conservative surgical management ? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159, 122-126.
14. Osuga, Y; Koga, K; Hirata, T; Hiroi, H y Taketani, Y. A case of hydrosalpinx associated with the menstrual cycle. *Fertil Steril*, 2008, 90, 1, 199. e9 – 199. e 11.
15. Adam, R.A y Taghechian, Sh. Acute urinary retention caused by a large hydrosalpinx. *Int Urogynecol J*, 2007, 18, 691-692.
16. Lujan Marco, S; Bango Garcia, V; Gimeno Argente, V; Bosquet Sanz, M; Arlandis Guzman, S y Jimenez Cruz, J.F. Sintomatología obstructiva en mujer joven por hidrosalpinx izquierdo. *Actas Urol Esp*, 2008, 32, 2, 246-248.
17. Singla, A. An unusual case of torsion hydrosalpinx alter hysterectomy. A case report. *Aust NZ J Obstet Gynecol*, 2007, 47, 3, 256-257.
18. Ding, D-Ch; Hsu, S Y Kao, Sh-P. Isolated torsion of the hydrosalpinx in a postmenopausal woman. *JSLs*, 2007, 11, 252-254.
19. BENKADDOUR, Y.A, Bennani, R; Aboufalah, A y Abbassi, H. Uncommon cause of acute pelvic pain: isolated torsion of hydrosalpinx. *Afr J Reprod Health*, 2009, 13, 4, 147-150.
20. Melo, A; Fernandes, A.S; Costa, A; Paiva, V y Martinho, M. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube presenting as hydrosalpinx. *J Obstet Gynecol*, 2011, 31, 5, 455-457.

Artículo Original

ESSURE, nuevo método de planificación familiar. Nuestra experiencia en un año en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Análisis descriptivo

ESSURE, new method of familiar planning. Our experience in one year in the University Virgen de la Victoria hospital. Málaga. Descriptive analysis

Palomo Viciano M. J., Quesada Hurtado J., Camacho Caro M., Sánchez Sánchez E., Córdor Muñoz L. M.

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga)

RESUMEN

La esterilización tubárica vía vaginal comenzó a principios del siglo XX, mediante procedimientos eléctricos, químicos y mecánicos. A mediados de los 90 aparece el método histeroscópico: ESSURE®.

Consta de una doble hélice metálica, colocada en el interior de la luz tubárica mediante histeroscopia; produciendo una reacción inflamatoria alrededor que causará fibrosis y obstrucción tubárica.

Dicha obstrucción se comprueba a los 3 meses de su inserción, mediante radiografía AP de abdomen, ecografía ó histerosalpingografía.

Este método permite colocación ambulatoria, sin ingreso hospitalario, ocupación de quirófano ni utilización de anestesia; siendo innumerables sus ventajas y mínimos sus inconvenientes.

Objetivos: analizamos nuestros resultados durante un año.

Material y Método: dispositivos insertos durante un año: 341 pacientes; previa curva de aprendizaje con más de 300 dispositivos.

Resultados: estudiamos la tasa de éxito, complicaciones, eficacia, fallos, y efectos secundarios.

Conclusiones: se trata de un procedimiento seguro, eficaz, bien tolerado y más económico que la ligadura tradicional; considerándose método de elección para la planificación familiar definitiva en nuestro medio.

PALABRAS CLAVE:

Essure, esterilización, eficacia, complicaciones

ABSTRACT

The tubal sterilization vaginal route started at the beginning of the twentieth century, through procedures electrical, chemical, and mechanical. In the mid 90 the method histeroscópico: ESSURE® develop.

It consists of a double helix metal, positioned on the inside of the light tubal through hysteroscopy; producing an inflammatory reaction around that cause fibrosis and tubal obstruction. Such obstruction is checked at 3 months of its insertion, by ray abdomen AP, ultrasound or hysterosalpingography.

This method allows outpatient placement, without hospital admission, or use of anesthesia; still countless their advantages and their disadvantages minimum.

Objectives: We analyze our results during a year.

Material and Method: devices inserts for a year: 341 patients; prior learning curve with more than 300 devices.

Results: we studied the rate of success, complications, effectiveness, faults, and side effects.

Conclusions: it is a safe procedure, effective, well tolerated and more economical than the traditional ligation; considered method of choice for the final family planning in our environment.

KEYWORDS

Essure, sterilization, effectiveness, complications

INTRODUCCIÓN

La esterilización femenina por vía vaginal ha interesado y ha sido desarrollada por los profesionales sanitarios desde hace casi un siglo.

Ya en 1927 y 1929, Mikulicz-Radecky y Freud, intentan ocluir los orificios tubáricos desde la cavidad endometrial .

Puede llevarse a cabo por métodos eléctricos, químicos o mecánicos. En la actualidad, los más utilizados son los mecánicos.

Dentro de ellos destaca el método **ESSURE®**:

Fue diseñado por un grupo de ingenieros, a partir un sistema ideado originariamente para el tratamiento de los aneurismas cerebrales. Tras diez años de pruebas, Conceptus inició los primeros ensayos .

Aprobado por la FDA como control permanente de la natalidad en 2002.

Consiste en un método de esterilización definitiva, mediante la colocación de este dispositivo en el interior de la luz tubárica.

CORRESPONDENCIA:

Dra. María José Palomo Viciano

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Teatinos s/n

29010. Málaga

E-mail: mariajosepalomoviciano@hotmail.com

Similar a los stents cardiacos, se trata de una doble hélice expandible: la externa, de titanio y níquel (nitinol) y la interna de acero inoxidable. Expandido, tiene un diámetro de 2mm y longitud de 4 cm. En su interior contiene fibras de Dacron, responsables de la reacción inflamatoria que causará la fibrosis y obstrucción tubárica .

No precisa anestesia general ni incisiones quirúrgicas.

Para una colocación correcta deben quedar entre 3 y 8 espiras visibles en cavidad uterina. (Fig.1 y 2)



Figura 1. Inserción de Essure

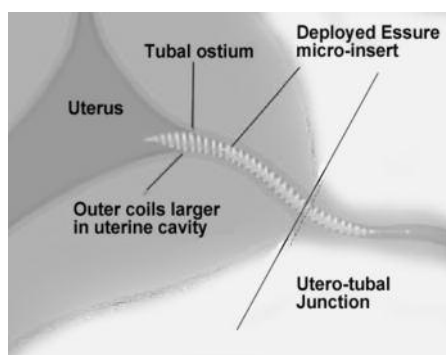


Figura 2. Essure normoinserido

El tiempo para producir la oclusión completa de la trompa se establece en tres meses. Tras este periodo se comprueba su correcta colocación mediante:

- **Radiografía (Rx) pélvica antero-posterior:** de elección, se considera colocación correcta cuando la separación entre los extremos de ambos essures es de 4cm como máximo, y ambos están alineados y simétricos.(Figura 3)



Figura 3. Control radiológico de Essure

- **Ecografía transvaginal:** han de observarse los extremos de los essures en el espesor miometrial e incluso alcanzando el endometrio.(Figura 4)



Figura 4. Control ecográfico Essure

- **Histerosalpingografía (HSG):** comprobando que no exista paso de contraste a peritoneo. (Figura 5)

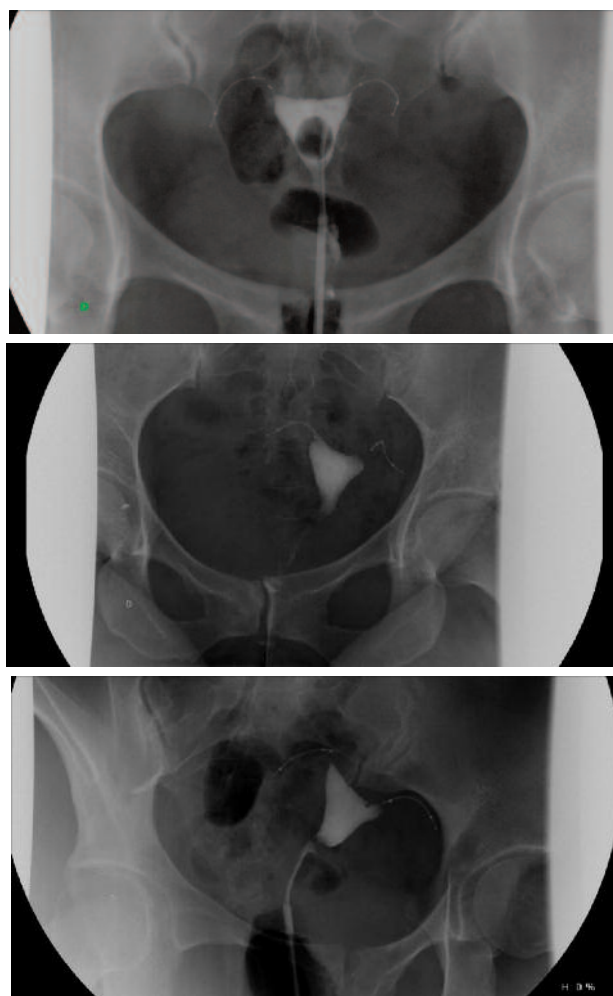


Figura 5. Control por HSG de Essure

Entre los estudios publicados, destacan:

- Primer trabajo sobre el dispositivo STOP, en 2001, aplicado a 43 pacientes.
- Primer ensayo clínico prospectivo, no aleatorizado, en 2001 y aplicado a 130 mujeres.
- Dos estudios multicéntricos, internacionales y prospectivos, publicados en 2003:

Estudio en fase II: 227 pacientes
Estudio en fase III: 507 pacientes

Los resultados comparativos de estos cuatro estudios, en cuanto a eficacia y seguridad del sistema se observan en la Tabla 1:

PARÁMETRO	Valle (2001)	Kerín (2001)	Kerín (2003)	Cooper (2003)
Nº pacientes	43	130	227	507
Anestesia *	Si	Si	Si	Si
Colocación	77% **	85%	90%	92%
Tiempo inserción	15 min	N/C	18 min	13 min
Causas fallo	N/C	N/C	48% anatómicas	77% anatómicas
Perforaciones/ex-pulsiones	3/43 (7%)	1/130 (0.8%)	7/227 (3.1%)	19/507 (3.7%)
Tolerancia	>95%	>95%	>95%	>95%
Obstrucción	3m: 100%	3m: 98% 6m: 100%	3m: 96% 6m: 99%	3m: 97%
Eficacia (mujeres/mes)	-	(1894)	(6105)	(9629)

TABLA 1 - Resultados comparativos de ensayos clínicos iniciales

* Anestesia: paracervical en >95% de los casos.
** Se consideró éxito la colocación unilateral
N/C: no conocido

MATERIAL Y MÉTODO:

El tipo de estudio realizado ha sido de tipo observacional prospectivo.

El **objetivo fundamental** es la evaluación del éxito de colocación del dispositivo, las complicaciones, fracasos, el grado de aceptación de la paciente y el tiempo medio de colocación.

Los resultados de dicha evaluación nos permitirán contrastar nuestra **hipótesis de trabajo**: la implantación intratubárica del método ESSURE® por histeroscopia, es un método de esterilización permanente que puede desplazar a otras técnicas más complejas utilizadas hasta ahora, que aporta múltiples beneficios para la paciente, y por todo ello establecerlo como método de elección de la planificación familiar definitiva en nuestro medio.

La **población objetivo** se compone de todas aquellas pacientes del área dependiente del Hospital Virgen de la Victoria que han solicitado planificación familiar definitiva, obteniéndose, obteniendo un **tamaño de muestra** total de 341 casos: los realizados durante 2009.

Con este tamaño muestral y bajo el objetivo del estudio centrado en la estimación confidencial de porcentajes, asumiendo un nivel de confianza del 95% y unas estimaciones previas de dichos porcentajes del 50% (método estándar cuando no se dispone de información $p=q=0,5$) estaríamos cometiendo un error máximo de estimación del 5,2%.

Las pacientes, en una primera consulta, son historiadas, informadas y se les entrega la medicación que deben tomar el día de la inserción: un AINE y una benzodiacepina.

En la segunda consulta procedemos a la inserción los dispositivos, y a los 3 meses de la colocación, la paciente acude a la tercera visita: donde evaluamos la correcta situación de los dispositivos mediante una Rx antero-posterior de abdomen.

RESULTADOS

Hemos obtenido un alto % de colocación únicamente empleando medicación oral (Tabla 2):

La dificultad encontrada ha sido baja en más de la mitad de los casos (fig. 6), siendo la causa de dificultad más frecuente la estenosis de los ostium (Tabla 3):

Anestesia	Frecuencia	Porcentaje
Si	4	1,2
No	337	98,8
TOTAL	341	100

TABLA 2 - Necesidad de anestesia paracervical

El procedimiento ha sido muy bien tolerado, el 85% no refirió ningún dolor o una leve molestia (fig.7):

La duración media de la intervención ha sido de 4 minutos (Tabla 4):

Se consiguió la colocación en un total de 302 pacientes 93.5%; en 21 casos (6.1%), no fue posible la colocación:

- 2, por dolor intenso y mala tolerancia a la técnica.
- 1, por estenosis cervical.
- 18, por estenosis de los ostium.

En 8 casos (2.34%), sólo fue posible colocar uno de ellos. El motivo fue la estenosis del ostium. Y 10 casos se informaron como "mala colocación" en la visita de revisión a los 3 meses:

- 5, donde uno de los dispositivos se observó mal posicionado, con permeabilidad de esa trompa en HSG.
- 5, donde uno de los dispositivos fue expulsado (1 a abdomen, 4 a cavidad uterina).

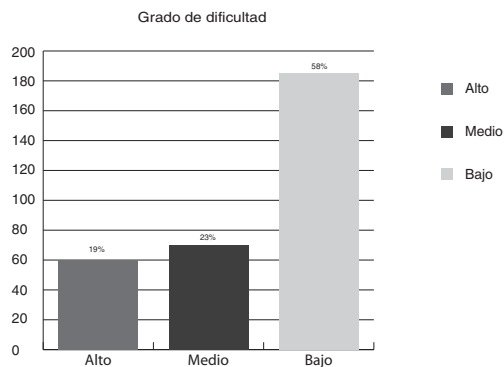


Figura 6. Grado de dificultad (frecuencia absoluta y relativa)

Causa de dificultad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
Estenosis Cervical	26	7,6	20,2	20,2
Visualizar orificios tubáricos	30	8,8	23,3	43,4
Espasmo TD	10	2,9	7,8	51,2
Espasmo TI	12	3,5	9,3	60,5
Espasmo ambas	12	3,5	9,3	69,8
Fallo mecánico	3	0,9	2,3	72,1
Útero en retro	9	2,6	7,0	79,1
Obstrucción TD	5	1,5	3,9	82,9
Obstrucción TI	2	0,6	1,6	84,5
Obstrucción ambas	11	3,2	8,5	93,0
Mala distensión	3	0,9	2,3	95,3
Sangrado cavidad	4	1,2	3,1	98,4
Mala tolerancia/colaboración	2	0,6	1,6	100,0
Total	129	37,8	100,0	
Perdidos	212	62,2		
TOTAL	341	100,0		

TABLA 3.- Causa de dificultad (frecuencia absoluta y relativa)

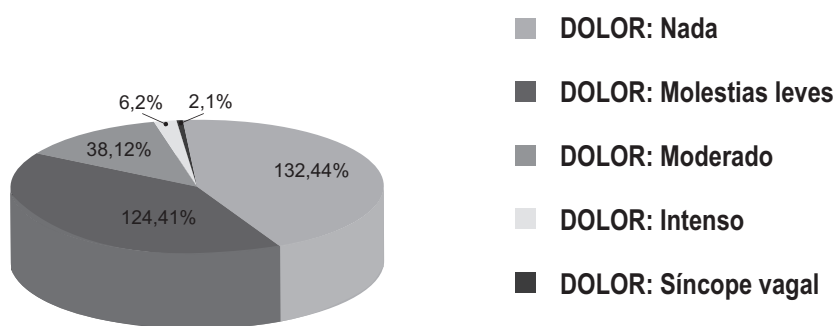


Figura 7. Valoración del dolor (Frecuencia absoluta y relativa)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
Duración colocación(min.)	297	1,0	16,0	3,428	2,2184

TABLA 4.- Parámetros descriptivos de la duración de la colocación

En cuanto a fracasos, en nuestra casuística, se recogieron tres embarazos, lo cual supone una tasa de fallo del 0.8%.

Y, en general, ha sido un procedimiento muy bien tolerado (Fig.8):

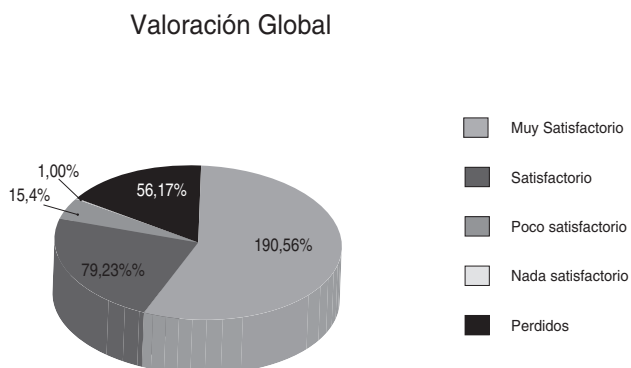


Figura 8. Valoración global (Frecuencia absoluta y relativa)

DISCUSIÓN:

El rango de edad recogido está entre 21 y 45; media 36.4 años, similar a la referida en la mayoría de estudios publicados .

Coincide también con la edad de la mayoría de los hombres que solicitan la vasectomía (36-37 años).

En los primeros trabajos publicados sobre este dispositivo se incluía como condición necesaria el que la paciente tuviese partos vaginales. Actualmente este criterio no se contempla .

También en la bibliografía, se recomienda que sea el anticonceptivo oral el método de elección previo a la inserción, al producir una mejor visualización de los ostium. Por tanto obtendríamos una mayor tasa de colocación entre sus usuarias pero, como tal, este dato no se especifica en la literatura, ni tampoco nosotros podríamos concluirlo con nuestro estudio.

Sobre la utilización del DIU como método de anticoncepción previa, los primeros ensayos indicaban que éste debía retirarse previamente. Recientemente, se acepta como método anticonceptivo previo, y posterior a la inserción. Todos concluyen que la inserción en pacientes con DIU es totalmente factible y segura.

De nuestras 10 pacientes portadoras de DIU: en 6 fue perfectamente factible, mientras que en 4 se tuvo que retirar previo a la inserción de ESSURE.

En cuanto al éxito del procedimiento, obtenemos una tasa similar a las últimas series publicadas (Tabla 5):

	Nº de pacientes	Tasa de éxito
González, 2010 (121)	400	97.8%
Panel, 2010 (129)	495	96.7%
Legendre, 2010 (143)	40	93.6%
Bernardo, 2009 (123)	226	99.5%
Gerritse, 2009 (142)	100	93.0%
Veersema, 2005 (131)	182	82.4%
TOTAL	1443	93.8%

TABLA 5.- Descripción de las tasas de éxito en la inserción de Essure® en las referencias bibliográficas de las series más numerosas publicadas entre 2005 y 2010

Sobre el empleo de la **medicación previa con un AINE**, existe cierta controversia en la literatura:

- **Cooper** encuentra un incremento significativo en la tasa de inserción con la toma de AINE, al igual que Chern and Siow .
- **Nichol**, en una serie de 320 mujeres encuentra asociación significativa entre fracaso de colocación y la ausencia de medicación.
- Sin embargo, **Panel** en su estudio sobre 495 pacientes, no pudo establecer esta asociación. Para él y otros autores , el único factor asociado con el fracaso en la inserción fue la dificultad de visualización de los ostium tubáricos.

En nuestro estudio, esta medicación nos ha permitido alcanzar tasas de inserción acordes a las últimas publicaciones.

En cuanto al fracaso en lograr la inserción, Kerin y Cooper atribuían sus fallos a anomalías tubáricas, espasmos y estenosis. Los primeros estudios españoles, en 2004, mostraron como a partir de un determinado nº de casos no tuvieron ningún fallo de inserción. Úbeda concluye que la mayoría de los fallos parecen haber tenido lugar en el periodo de entrenamiento.

En nuestro estudio, estos fallos no se atribuyen a este motivo, puesto que la implantación del procedimiento en nuestro Hospital tuvo lugar en 2008, año en el que se colocaron 325 dispositivos, que se consideraron nuestra curva de aprendizaje.

Un dato relevante para el **éxito del procedimiento**, es el tiempo operatorio, según la bibliografía, este tiempo se ha ido reduciendo progresivamente (Tabla 6):

En publicaciones más recientes esta duración ha disminuido (Tabla 7):

	Nº de casos	Tiempo (min)
Kerin, 2003 (45)	227	18
Cooper, 2003 (46)	507	13
Cayuela, 2003 (145)	25	10
Abad, 2003 (128)	24	12
Menez, 2004 (146)	45	25
Mascaró, 2004 (140)	142	12
Úbeda, 2004 (141)	124	9
TOTAL	1094	14

TABLA 6.- Duración media del método Essure®

NOTA: El dispositivo utilizado en estos estudios era un modelo previo al comercializado actualmente.

	Nº de casos	Tiempo (min)
Bernardo, 2009 (123)	226	10
Panel, 2010 (129)	495	11

TABLA 7.- . Duración media del método Essure® actualmente

La tasa de éxito del procedimiento debe completarse pasados los 3 meses desde su inserción. Originariamente, se solicitaba una HSG. Ésta sigue siendo la prueba de imagen más solicitada en EEUU.

Sin embargo, la Rx también ha demostrado su utilidad para visualizar la correcta colocación de los dispositivos, reduciendo los riesgos para la paciente.

Actualmente la mayoría de países europeos utilizan la Rx simple como prueba de elección.

Cada vez son más numerosos los estudios que abogan porque sea la ecografía la prueba de elección para el control de colocación del dispositivo, ésta permite identificar el Essure®, no irradia a la paciente y permite revisar el resto de los órganos sexuales internos en el mismo procedimiento. Sin embargo, evaluando el coste económico, se estima que el de la ecografía es un 80% mayor que el de la Rx. Este motivo, y otros como la falta de disponibilidad en consulta, de tiempo para realizar la ecografía, influyen en que aún no esté considerada como prueba de elección, y que se necesiten más estudios en pro de su estandarización.

En nuestro estudio, la prueba de elección fue la radiografía simple, solicitando HSG como primera elección en aquellos casos en los que, la colocación resultase dificultosa, o dudosa. De todas las RX solicitadas, un 12% (35casos) se informó como Rx "no correcta":

En nuestro estudio, hemos valorado exhaustivamente la Rx de control, puesto que el 80% de las que consideramos dudosas, han demostrado, con pruebas complementarias, no serlo, y tener una colocación adecuada de ambos dispositivos.

Sobre los casos de expulsión recogidos, todos reúnen características similares a lo descrito en la bibliografía..., pacientes en las que se encontró mayor dificultad al paso del catéter, con cierto grado de espasmo tubárico. Estos dispositivos se observaron en el control posterior, enrollados sobre sí mismos, o libres en cavidad uterina. Se retiraron mediante histeroscopia.

El caso de expulsión a cavidad abdominal, pensamos que se trató realmente de una migración y no de una perforación, puesto que la paciente no refirió ningún síntoma, molestia o dolor durante los 3 meses post-inserción. No se realizó laparoscopia para su extracción al encontrarse totalmente asintomática.

En la bibliografía, la tasa de perforaciones ha ido disminuyendo a lo largo de los años, pasando de un 3-7% a un 1-2.6%.

La tasa de expulsiones se encuentra entre el 1.3- 3.6%, sobre todo a cavidad uterina, y suele ser debida a una incorrecta inserción del dispositivo en el espesor del endometrio.

Pueden influir en la expulsión de los dispositivos:

- La excesiva resistencia al paso del catéter del dispositivo; si esto ocurre nos debe hacer pensar que podemos estar causando una falsa vía y perforando la trompa o la pared uterina.
- La mala visibilidad, que dificulte la comprobación de la colocación.

Estos factores pueden alargar el tiempo medio de colocación, y cuando esto sucede, una colección de suero fisiológico, puede acumularse bajo el endometrio, pudiendo parecer que la inserción es

correcta, cuando realmente el dispositivo ha quedado situado en el espesor del endometrio.

Por tanto, en vista de estos resultados, podemos concluir que ante la presencia de una dificultad mayor al paso del catéter por el ostium, sangrado, o aumento del dolor de la paciente, debemos alertarnos siempre en el riesgo de estar produciendo una perforación. Si finalmente conseguimos colocarlos, solicitar una HSG como prueba de confirmación.

En cuanto a la **tasa de fracasos**, destaca **Veersema**, 2008, con más de 6000 procedimientos, entre los que se produjeron 10 casos de embarazo (0.16%).

En España, destaca la serie publicada por Arjona, 2010, con 3770 procedimientos realizados. Entre ellos se han recogido 6 embarazos (0.16%); cabe destacar uno, que se produjo tres años después de la inserción.

En nuestra serie, hemos recogido tres gestaciones (0.8%), tratándose de las mismas causas: caso 1, por no cumplimiento adecuado del protocolo de seguimiento; caso 2, por perforación de uno de los dispositivos; y caso 3, por falso negativo de la HSG, que mostró impermeabilidad bilateral.

Los casos de embarazo responden siempre a las mismas causas; ante la falta de seguimiento adecuado, sólo podemos seguir informando insistentemente a las pacientes de la importancia de un correcto seguimiento hasta completar el proceso. Ante la mala interpretación de las pruebas de imagen, tener siempre en cuenta que podemos encontrar resultados falsos negativos, solicitar HSG ante cualquier duda, o colocación no estrictamente satisfactoria, y tener en cuenta que un resultado falso negativo de la HSG puede acontecer.

CONCLUSIONES

1. El método Essure® es seguro, eficaz y factible para ser llevado de forma ambulatoria en consulta externa.
2. La paridad no influye en la tasa de éxito de colocación.
3. La toma previa de anticonceptivos orales no es imprescindible.
4. La interpretación de la prueba de imagen debe realizarse de forma rigurosa, para evitar los resultados falsos negativos. Siendo la Rx la prueba de elección cuando la colocación resulta satisfactoria; en caso contrario, la HSG será la prueba solicitada en primer lugar.
5. Es un método muy bien tolerado y aceptado por la paciente.
6. Supone un importante ahorro económico con respecto a la vía laparoscópica.
7. Por todas estas ventajas, consideramos el método Essure® como método de primera elección para la planificación familiar definitiva en nuestro Hospital.

BIBLIOGRAFIA

1. RL., Dickinson. Simple sterilization of women using cautery stricture at the intrauterine tubal openings compared with other methods. s.l. : Surg Gynecol Obstet, 1929. pág. 203. Vol. 23.
2. New and Emergin Techniques-Surgical. Essure System for tubal Sterilization: Horizon Sacanning Report. 2004.
3. Valle RF, Carignan CS, Wright TC. STOP Prehysterectomy Investigators Group- Tissue response to the STOP microcoil transcervical permanent contraceptive device: results from a prehysterectomy study. s.l. : Fertil Steril, 2001. págs. 974-80. Vol. 76.
4. The safety and affectiveness of a new hysteroscopic method form permanent birth control: results of the first Essure. Kerin JF, Carignan CS, Cher D.. s.l. : Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2001, Vol. 41, págs. 364-70.
5. Hysteroscopic sterilization using a micro-insert device: results of a multicentre Phase II study. Kerin JF, Cooper JM, Price T, Van Herendael B, Caryuela-Font E, Cher D, Carignan CS. s.l. : Hum Reprod, 2003, Vol. 108, págs. 1223-30.
6. For the Selective Tubal Occlusion Procedure 2000 Investigators Group. Microinsert Nonincisional Hysteroscopic Sterilization. Cooper JM, Carignan CS, Cher D, Kerin JF. s.l. : Obstet Gynecol, 2003, Vol. 102, págs. 59-67.
8. Bernardo R, Vázquez-Camino F. El sistema Essure como método de esterilización femenina permanente. s.l. : Clin Invest Gin Obst, 2010. págs. 37(6):223-232.
9. Romero Perez F.J, Merenciano Cortina W, Rafie Mazketli M, Amat Cecilia, Martinez Hernandez M^a C. La Vasectomía: Estudio de 300 intervenciones. Madrid : Actas Urol Esp, 2004. 28.
10. Kevin JF, Carigan CS, Cher D. The safety and effectiveness of a new hysteroscopic method for permanent birth control: results of the first Essure pbc clinical study. s.l. : Aust N Z Obstet Gynecol, 2001. pág. 364. Vol. 41.
11. Kerin JF, Cooper JM, Price T, Van Herendael B, Cayuela-Font E, Cher D, Carignan CS. Hysteroscopic sterilization using a micro-insert device: results of a multicentre Phase II study. s.l. : Hum Reprod, 2003. págs. 1223-30. Vol. 108.
12. Cooper JM, Carignan CS, Cher D, Kerin JF. For the Selective Tubal Occlusion Procedure 2000 Investigators Group. Microinsert Nonincisional Hysteroscopic Sterilization. s.l. : Obstet Gynecol, 2003. págs. 59-67. Vol. 102.
13. González Paredes A, Rodríguez Oliver A, Fernández Parra J. Hysteroscopic tuba sterilization with the Essure intratubal device: analysis of results and complications. s.l. : Revista Iberoamericana de Fertilidad, 2010. págs. 525-28. 27.
14. Panel P, Grosdemouge I. Predictive factors of Essure implant placement failure: prospective. s.l. : Fertility and sterility, 2010. págs. 29-34.
15. Arjona JE, Miño M, Cordón J, et al. Satisfaction and tolerance with office hysteroscopic tubal sterilization. s.l. : Fertil Steril, 2008. págs. 1182-1186. Vol. 90.
16. Sinha D, Kalathy V, Gupta JK, Clark TJ. The feasibility, success and patient satisfaction associated with outpatient hysteroscopic sterilization. s.l. : BJOG, 2007. págs. 114:676-83.
17. Agostini A, Crochet P, Petrakian M, Estrade JP, Cravello L, Gamerre M. Hysteroscopic tubal sterilization (Essure) in women with an intrauterine device. s.l. : J Minim Invasive Gynecol, 2008. págs. 277-9. Vol. 15(3).
18. Mascaró M, Mariño M, Vicens-Vidal M. Feasibility of Essure placement in intrauterine device users. s.l. : J Minim Invasive Gynecol, 2008. págs. 485-90. Vol. 15(4).

Caso Clínico

Diagnóstico prenatal de una translocación robertsoniana (13;14) en un feto con crecimiento intrauterino retardado

Prenatal diagnosis of robertsonian translocation (13;14) in a pregnancy with intrauterine growth restriction

Pintado V., De la Calle M., Sotillo L., Calomarde M.C., Rodríguez R., Mansilla E.¹, F. Omeñaca F.^{II}, González González A.

Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario La Paz, Madrid

¹ Servicio de Genética

^{II} Servicio de Neonatología

RESUMEN

Presentamos el caso de un feto de 27 semanas diagnosticado de una translocación robertsoniana der (13;14) (q10;q10) por herencia paterna. En una gestación conseguida mediante microinyección intracitoplasmática de espermatozoides por esterilidad primaria masculina, en una gestante de 36 años a la que se le realizó una funiculocentesis en la semana 27 por presentar crecimiento intrauterino retardado y un doppler patológico fetal.

PALABRAS CLAVE

Translocación robertsoniana, crecimiento intrauterino retardado, funiculocentesis, doppler patológico, microinyección intracitoplasmática de espermatozoides

ABSTRACT

We report a case of robertsonian translocation der(13;14) (q10;q10) due to paternal inheritance diagnosed prenatally in a pregnancy achieved through intracytoplasmic sperm injection or male sterility, in a 36 years old patient to which a percutaneous umbilical blood sampling was performed at week 27 for presenting intrauterine growth restriction and pathological Doppler.

KEY WORDS

Robertsonian translocation, intrauterine growth restriction, percutaneous umbilical blood sampling, pathological Doppler, intracytoplasmic sperm injection

INTRODUCCIÓN

La translocación robertsoniana de novo tiene una prevalencia aproximada de 1/1000 nacimientos (1,3). Esta alteración genética es el resultado de la fusión de dos cromosomas acrocéntricos, siendo el mecanismo más frecuente la unión de dos cromosomas heterólogos con pérdida posterior de los brazos cortos, dando lugar a un cromosoma único dicéntrico. Los cromosomas acrocéntricos son: 13, 14, 15, 21 y 22 y, es la translocación (13; 14) la más frecuente de todas ellas (2).

Las translocaciones robertsonianas son alteraciones genéticas que se asocian a abortos espontáneos de repetición e infertilidad masculina (4-6). El portador de una translocación robertsoniana es fenotípicamente normal. Sin embargo, dependiendo de la segregación meiótica, puede producir descendencia con monosomía o trisomía. Pueden dar lugar a fetos con desbalances cromosómicos, preferentemente trisomías 13 o 21, ya que otras posibles trisomías 14, 15, 22 suelen conducir a abortos espontáneos del primer trimestre.

Durante el embarazo, las translocaciones cromosómicas se asocian a complicaciones fetales. Cuando se diagnostica prenatalmente una translocación se debe estudiar a los padres, para detectar si la translocación es heredada o de novo, ya que en aproximadamente un 5% de los casos, uno de los cónyuges son portadores de la misma translocación (4-6). Se estima que existe un riesgo menor del 1% de malformaciones congénitas asociadas a translocaciones robertsonianas de novo. Dentro de las malformaciones se han descrito desde cardiopatías (como corazón bicameral), hipospadias, alteraciones en el desarrollo del crecimiento y convulsiones en la infancia (2).

Además, cabe destacar que las translocaciones robertsonianas se asocian con un mayor riesgo de disomía uniparental (UPD) y, en estos casos, se han descrito un retraso en el crecimiento intrauterino para la UPD del cromosoma 14 y 15 (16-18). El riesgo de tener un hijo con trisomía o disomía uniparental en un portador de una translocación robertsoniana (13q14q) es de 1% y menor de un 0.5% respectivamente (19).

Presentamos el caso de un feto diagnosticado prenatalmente de crecimiento intrauterino retardado (CIR) y translocación robertsoniana (13q; 14q).

CORRESPONDENCIA:

Dra. María De la Calle Fernández-Miranda;
Tocología de Alto Riesgo
Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital la Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: mdelacalle55@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente primigesta de 36 años de edad sin antecedentes de interés, a la que se le realizó una microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) por esterilidad primaria masculina (astenozoospermia). El riesgo combinado en el primer trimestre es normal siendo para trisomía 21 de 1/4303 y para trisomía 18 menor de 1/10000. Las serologías son negativas para toxoplasmosis, sífilis, hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La ecografía de la semana 20 presenta una biometría acorde a 1-2 semanas menor que amenorrea. En la semana 24, se observa un decalaje biométrico de 3 semanas con oligoamnios, por lo que la paciente es remitida a la Unidad de Tocología de Alto Riesgo de nuestro Hospital con diagnóstico de crecimiento intrauterino retardado (CIR) para control y seguimiento de la gestación.

En la semana 26,2 una ecografía-doppler objetiva una biometría que corresponde a 22,5, oligoamnios y ausencia de diástole sin flujo reverso en arteria umbilical, diagnosticándose de CIR tipo II grave. Tras estos hallazgos, se explica la situación de gravedad a la paciente y se ofrece la realización de una funiculocentesis (PUBS). Se realiza una funiculocentesis sin incidencias en la semana 26,6. El análisis citogenético del cultivo de linfocitos de sangre fetal de cordón umbilical mediante bandas GTL aporta el siguiente resultado: cariotipo masculino portador de una translocación robertsoniana 13;14 de origen paterno, 45XY der(13;14)(q10;q10)pat. (Figura1)



Figura 1. Resultado de la funiculocentesis realizada: Translocación rob(13q14q) . 45,XY, der(13;14)(q10;q10)pat

Se descartó el fenómeno de disomía uniparental del cromosoma 14 mediante el estudio de segregación en linfocitos de sangre periférica de los marcadores D14S267, D14S1046, D14S68, D14S978 y D14S77 del cromosoma 14 en el feto y los padres.

Se realiza una nueva ecografía a la semana 30,5 visualizándose un feto en posición podálica, biometría fetal que corresponde a 24,4 semanas, oligoamnios severo, hipoplasia pulmonar importante y ausencia de diástole sin flujo reverso con accesos de bradicardia fetal de hasta 70 lpm. Con los resultados anteriores, se decide el ingreso de la paciente para finalizar la gestación. Se maduran los pulmones con una dosis de 12 mg. de betametasona intramuscular una hora antes del parto y se realiza una cesárea naciendo un varón de 636 gr, pH cordón 7,07, apgar 5/7 y reanimación tipo IV por ausencia de esfuerzo respiratorio.

El recién nacido evoluciona favorablemente. En la actualidad el niño tiene dos años, está sano y es fenotípicamente normal.

DISCUSIÓN

En nuestro caso, el portador de la translocación robertsoniana presenta un cariotipo de 45 cromosomas y, dado que la pérdida de los brazos cortos parece no tener efectos fenotípicos, se dice que la translocación es balanceada (11,14). Sin embargo, dependiendo de la segregación producida en la meiosis durante la gametogénesis, el portador puede producir fecundaciones con monosomía ó trisomía, por lo que es de gran utilidad considerar la realización de un diagnóstico genético prenatal en los fetos en los que uno de los padres presenta una translocación robertsoniana por el riesgo de aneuploidía y disomía uniparental que esto conlleva (10,12, 13).

En nuestro caso, el padre, portador de la translocación robertsoniana, presentaba astenozoospermia, por lo que se realizó una microinyección espermática. Si se conoce previamente la alteración genética de uno de los progenitores, hubiese sido conveniente la realización de un diagnóstico preimplantacional para descartar un posible desbalance cromosómico en el embrión antes de realizar la transferencia, máxime teniendo en cuenta, que no se trataba de una gestación espontánea, sino conseguida con ICSI. Si la gestación es espontánea y no se realiza diagnóstico preimplantacional, debería optarse en primer lugar por la realización de una biopsia corial entre las semanas 9-12 o en segundo lugar por una amniocentesis a partir de la semana 15, para diagnosticar precozmente una translocación en el caso de que uno de los padres sea portador de esta alteración.

En el caso presentado, como se desconocía la alteración genética del padre, se esperó a la aparición de una complicación fetal como es el CIR, para la realización de un estudio genético como la funiculocentesis en la semana 26. Tras el diagnóstico genético de una translocación robertsoniana heredada en un feto con CIR tipo II grave en la semana 26, se nos plantean dos cuestiones: ¿Esta alteración cromosómica aislada, sin ningún otro factor coadyuvante, es la causante del retraso del crecimiento intrauterino tan severo y precoz? o por el contrario ¿coexiste en este caso un CIR asimétrico, debido probablemente a una insuficiencia placentaria, junto a una alteración genética que pueda influir en la precocidad de aparición de dicho CIR?

En la literatura existen muy pocos casos similares al nuestro. Lebo et al describen el caso de una gestación gemelar con fetos discordantes en el que uno de ellos presenta un CIR desde la semana 17. En el estudio genético realizado por amniocentesis encuentran una translocación robertsoniana dicéntrica no balanceada en el feto con CIR y un cariotipo normal en el feto con crecimiento acorde (8).

También se han descrito otros casos en los que coexisten CIR, translocación robertsoniana y otras alteraciones genéticas acompañantes, planteando el posible efecto intercromosómico entre las distintas alteraciones genéticas como efecto de las malformaciones fetales (9). Sin embargo, hasta el momento actual, no se ha encontrado una asociación clara entre CIR y translocación robertsoniana balanceada, por lo que no podemos concluir si el CIR del caso descrito es debido a la translocación robertsoniana o a una insuficiencia placentaria.

Por tanto, tras estudiar los datos disponibles hasta la actualidad en la literatura científica, podemos concluir en lo importante que es el diagnóstico preimplantacional y el diagnóstico prenatal en aquellas gestaciones en las que existe un riesgo elevado de aneuploidías y disomía uniparental, para así poder realizar un adecuado consejo genético a los padres.

BIBLIOGRAFIA

1. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 1975;8(4):223-243.
2. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 1991; 49(5):995-1013.
3. Peng HH, Chao AS, Wang TH, Chang YL, Chang SD. Prenatally diagnosed balanced chromosome rearrangements: eight years' experience. *J Reprod Med* 2006; 51(9):699-703.
4. Davis JR, Weinstein L, Veomett IC, Shenker L, Giles HR, Hanck L. Balanced translocation karyotypes in patients with repetitive abortion. Case study and literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(2): 229-33.
5. Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92(9): 899-914.
6. De Braekeleer M., Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5(5): 519-28.
7. Mc Kinlay RJ, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counselling. Ed. Oxford University Press .2003.
8. Lebo RV, Wyandt HE, Warburton PE, Li S, Milunsky JM. An unstable dicentric Robertsonian translocation in a markedly discordant twin. *Clin Genet* 2002; 62:383-389.
9. Lesniewicz R, Posmyk R, Lesniewicz I, Wolczynski S. Prenatal evaluation of a fetus with trisomy 18 and additional balanced de novo Rob(13;14). *Folia Histochem Cytobiol* 2009;47(5):137-40.

Caso Clínico

Gestante portadora de la mutación Cys611Gly en el gen RET

Pregnant carrier of the mutation Cys611Gly in the gene RET

Sotillo L., De la Calle M., Iacoponi S., García Santiago F.A.¹, Solera J.¹

Servicio de Obstetricia y ginecología del Hospital Universitario La Paz, Madrid
¹INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular). CIBERER

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente de 40 años portadora de la mutación Cys611Gly en el exón 10 del gen RET y antecedentes de un carcinoma medular de tiroides.

En el primer embarazo tuvo una hija afecta por enfermedad de Hirschsprung, a la que se diagnosticó postnatalmente como portadora de la mutación Cys611Gly en el oncogen RET.

En el segundo embarazo se realizó una amniocentesis con resultado de feto portador de la misma mutación. La pareja continuó con la gestación y el embarazo transcurrió sin complicaciones con una cesárea en la semana 37, naciendo una mujer con un desarrollo normal y sin complicaciones posteriores.

PALABRAS CLAVE

Oncogen RET, Embarazo, Neoplasia endocrina múltiple, Carcinoma medular de tiroides, Enfermedad de Hirschsprug

ABSTRACT

We report a patient of 40 years carrier of the mutation Cys611Gly in the exon 10 of RET gene and a history of medullary carcinoma of the thyroid.

In the first pregnancy had a daughter affected by Hirschsprung disease, which was diagnosed postnatally carry of the mutation Cys611Gly in the RET oncogene.

In the second pregnancy, amniocentesis was performed resulting in a fetus carrying the same mutation. The parents went ahead with the pregnancy. The gestation was uneventful and ended in the 37 weeks' gestation. A female newborn was delivered with normal development and no postnatal complication.

KEY WORDS

RET oncogene, Pregnancy, Multiple endocrine neoplasia, Medullary carcinoma of the thyroid, Hirschsprung disease

INTRODUCCIÓN

Existen dos tipos de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN): el MEN 1, debido a una mutación germinal en el gen MEN 1 y el MEN 2 asociado en el 100% de los casos a una mutación en el oncogen RET (1).

El MEN 2 a su vez se subdivide en tres subtipos: MEN 2A, MEN 2B y FMTC (Carcinoma medular de tiroides familiar). Todos ellos presentan una alta probabilidad de desarrollar carcinoma medular de tiroides (CMT) y se resumen en la Tabla 1 (1).

	Desarrollo CMT*	CMT*	Feocromocitoma	Enfer. Paratiroides	Mutación RET más frec	Dominio de la proteína
MEN 2A	En la 1ª infancia	95%	50%	20-30%	634 Cys Exon 10	Extracelular
MEN 2B	Adultos jóvenes	100%	0%	0%	pM918T Exon 16	Intracelular (tirosina kinasa)
FMTC	Mediana edad	100%	50%	Infrec	Exones 10,11 13-16	Intra/ extracelular

TABLA 1. - Tipos de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) tipo 2 y sus características clínicas

*CMT: Carcinoma medular de tiroides

El gen RET se localiza en el cromosoma 10 (10q11.2), presenta una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y codifica el receptor del GDNF (factor neurotrófico derivado de la célula glial) que se expresa en múltiples células de diferentes órganos como son el sistema nervioso central, el tiroides, el intestino y sistema excretor. Existen 5 tipos de mutaciones diferentes dependiendo del dominio de la proteína que se vea afectado por la mutación y secundariamente la alteración biológica modificada.

En los últimos años se han identificado mutaciones en los residuos extracelulares Cys 609, Cys 618 y Cys 620 (codificadas por el exon 10)

CORRESPONDENCIA:

Dra. Laura Sotillo Mallo;
 Servicio de Obstetricia y ginecología
 Hospital Universitario La Paz
 Paseo de Castellana 261,
 28046 Madrid
 E-mail: sotillo2@hotmail.com

en familias con miembros afectados por MEN 2A o FMTC y Enfermedad de Hirschsprung (HSCR) (2y3).

El motivo por el cual una misma mutación produce que las células C del tiroides se repliquen de forma incontrolada mientras las neuronas entéricas entren en apoptosis parece deberse a la diferente sensibilidad al GDNF (2).

La Enfermedad de Hirschsprung se considera una enfermedad congénita caracterizada por la ausencia de las células ganglionares del plexo submucoso de Meissner y mioentérico de Auerbach del recto y otros segmentos del colón por una falta de migración craneocaudal de las células ganglionares desde la cresta neural, entre la semana 5 y 12 de gestación. Esto da lugar a una falta de motilidad intestinal y secundariamente a un proceso de obstrucción intestinal. En un 20% de los casos se produce una afectación más allá de la unión rectosigmoidea y estas afectaciones extensas son las que se encuentran más íntimamente relacionadas con mutaciones en el RET (4).

El diagnóstico de esta mutación durante la vida intrauterina debe realizarse cuando alguno de los progenitores sea portador de la misma. Presentamos el caso de una gestante portadora del oncogen RET.

CASO CLÍNICO

Paciente de 40 años con antecedentes obstétricos de un aborto de primer trimestre, que requirió legrado evacuador, y un embarazo sin complicaciones que terminó en cesárea. La cesárea se realizó en el año 2004 por una no progresión de parto, naciendo una mujer de 3350 gramos, a la que se le operó a los pocos días de vida realizándose una resección total de colón con una ileostomía por una Enfermedad de Hirschsprung. En el estudio genético de la niña se diagnosticó un estado de portadora de la mutación Cys611Gly en el oncogen RET.

A partir de dicho resultado se realizó un estudio genético familiar en el que se objetivó que la madre también era portadora de dicha mutación (Figura 1). En julio del 2005 se le realizó una tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar cervical ante el diagnóstico ecográfico de un nódulo sospecho en la glándula tiroides, confirmando la anatomía patológica la existencia de un carcinoma medular de tiroides.

A la hija de la paciente se le practicó una tiroidectomía profiláctica a los 4 años de vida.

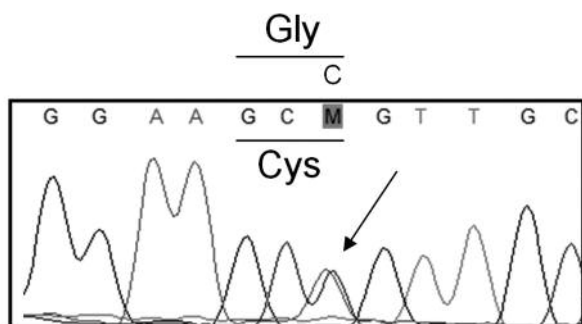


Figura 1. Electroferograma de la gestante portadora de la mutación del oncogen RET:

Tal y como se observa en el electroferograma en el ADN materno existe una mutación en la bases del ADN (M), donde tendría que estar una citosina tenemos una adenina. Esto produce un cambio del aminoácido cisteína por una glicina en la proteína

En el año 2010 la paciente se embaraza de nuevo y es remitida a nuestro centro para control prenatal. En la semana 14 y 2 días se realizó una amniocentesis genética transplacentaria, cuyo resultado informó de un cariotipo 46 XX con mutación Cys611Gly en el gen RET en estado de portadora heterocigota. Los padres decidieron seguir adelante con la gestación. Los controles ecográficos cada cuatro semanas fueron normales y la gestación transcurrió sin incidencias. Se realizó una cesárea en la semana 37 por cesárea anterior y deseo materno, naciendo una mujer de 3380 gramos con pH de cordón 7,28, que hasta la actualidad no ha presentado ninguna complicación y vive sana, siguiendo los controles oportunos por parte del Servicio de Endocrinología Pediátrica.

DISCUSIÓN

El cancer hereditario en la mayoría de los casos presenta un patrón de herencia dominante, aunque hay otros tipos de herencia (ligada al X). Todos los subtipos de MEN 2 presentan este tipo de patrón de herencia dominante, por lo que la descendencia posee un 50% de probabilidades de heredar el gen mutado.

Solo un 5% de los casos se deben a una mutación de novo, por ello se debe ofrecer a los familiares de un caso afecto, tal y como se hizo en nuestro caso, un test genético si la mutación del oncogen RET la tenemos identificada. Y por esta razón también es posible realizar tanto diagnóstico prenatal (bien con biopsia corial o bien con amniocentesis) como preimplantacional.

A su vez es importante determinar la mutación que presenta una familia ya que ello nos determinará el manejo de la patología. La Asociación Americana de Guías de Trabajo en Patología Tiroidea (5) ha clasificado las mutaciones, basándose en la agresividad del MTC, en 4 niveles que van de la A a la D, siendo este último el de mayor agresividad. Esto a su vez nos permite establecer la edad a la cual es necesario llevar a cabo la tiroidectomía profiláctica y la edad de comienzo de screening bioquímico para el feocromocitoma y el hiperparatiroidismo. Nuestra mutación se encuadraba dentro de un nivel B y por ello la cirugía se debería de llevar a cabo antes de los cinco años de edad y el screening ante de los veinte.

Por todo ello destacamos la importancia de un correcto estudio genético familiar para el manejo apropiado de las familias portadoras de una mutación en el RET, porque solo así será posible llevar a cabo una prevención primaria de enfermedades tan importantes como el CMT.

Así mismo, es recomendable el estudio de estas mutaciones en neonatos que presenten la Enfermedad de Hirschsprung, ya que puede ser indicativo de mutaciones en este gen que nos informen de los posibles riesgos de CMT tanto en el recién nacido como en sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel Hk, Lips CJ.et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*.1996;276:1575-9.
2. Plaza-Menacho I, Burzynski G.M, de Groot J.M, Eggen BJ, Hofstra RM. Current concepts in RET-related genetics, signalling and therapeutics. *TRENDS in Genetic*.2006;11:627-36.
3. Ito S, Iwashita T, Asai N, Murakami H, Iwata Y, Sobue G.et al. Biological properties of Ret with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschsprung's disease phenotype. *Cancer Res*. 1997; 57: 2870-2.
4. Amiel J y Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2001; 38: 729-39.
5. American Thyroid Association Guidelines Task Force; Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19:565-612.

