



REVISTA FASGO

DIRECTOR: Dr. Horacio Crespo

SECRETARIOS DE REDACCIÓN: Dr. Claudio Schiavi
Dra. María Fernanda Vázquez

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2015-2017

PRESIDENTE: Dr. Samuel Serief

SECRETARIO DE ACTAS: Dr. Héctor Scaravonatti

VICEPRESIDENTE: Dr. Héctor Bolatti

DIRECTOR DE PUBLICACIONES: Dra. Patricia Cingolani

SECRETARIO GENERAL: Dr. Oscar Moreno

VOCALES TITULARES: Dr. Roberto Castaño
Dr. Jesús Daniel Aguirre

PROSECRETARIO GENERAL: Dr. Enrique Elli

VOCALES SUPLENTE: Dr. Eduardo Valenti
Dra. Elena Casal
Dr. David Cornejo

TESORERO: Dr. Pedro Daguerre

PROTESORERO: Dr. René Di Mónaco

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

TITULARES: Dr. Constantino Mattar
Dr. Eugenio Villarroel
Dra. María Sebastiana Sánchez

SUPLENTE: Dr. Gustavo Vampa
Dr. Fernando Giayetto
Dr. Marcelo Kolar

TRIBUNAL DE HONOR

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

SUPLENTE: Dr. Ricardo Cuevas
Dr. Andrés Ellena
Dra. Mercedes Persogiza

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

PRESIDENTE: Dr. Francisco Gago

Vocales: Prof. Dra. Sofía Amenabar (U.N. Tucumán)

VICEPRESIDENTE: Prof. Dr. Roberto Tozzini (U.N. Rosario)

Prof. Dr. Carlos López (U. N. Córdoba)

SECRETARIO GENERAL: Prof. Dr. Mario Palermo (UBA)

Prof. Dra. Elizalde Cremonte (U. N. Corrientes)

PROSECRETARIO: Prof. Dr. Alberto Guillan (U.N. La Plata)

Prof. Dr. Héctor Bollatti (U.N. Córdoba)

Prof. Dr. Orlando Forestieri (U. N. La Plata)

SECRETARIO DE ACTAS: Prof. Dr. Enrique Quiroga (U.N. de La Plata)

COORDINADOR GENERAL DE EVALUACIONES DE RESIDENCIAS:
Dr. Martín Etchegaray. (UBA)

ESTRUCTURA ORGANIZATIVA FASGO

REPRESENTANTES ANTE EL MINISTERIO DE SALUD

Dr. Raul Winograd
Dr. Leonardo Kwiatkowski

REPRESENTANTES DEL COMITÉ SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Dra. Eugenia Trumper
Dra. Silvia Oizerovich

REPRESENTANTE COMITÉ ASUNTOS LEGALES

Dr. Julio Firpo

COMITÉ DE EJERCICIO PROFESIONAL

Dra. Elena Casal

REPRESENTANTE COMITÉ DE RESIDENTES

Dr. Martín Etchegaray Larruy

REPRESENTANTE COMITÉ VIOLENCIA DE GÉNERO

Dra. Diana Galimberti

COMITÉ DE MORTALIDAD MATERNA

Coordinador: Dr. Horacio Crespo
Integrantes: Dr. Héctor Bolatti
Dr. Daniel Lipchak
Dr. Leonardo Kwiatkowski
Dr. Carlos Ortega Soler

REPRESENTANTE ANTE FIGO

Dr. Jorge Novelli

EXECUTIVE BOARD FIGO

Dr. Néstor Garello

REPRESENTANTE FLASOG

Dr. René del Castillo

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EDUCACIÓN A DISTANCIA FASGO XXI

DIRECTORES DE ÁREA:

Ginecología:

Dr. Manuel Nölting
Coordinadora:
Dra. María Belén Perez Lana

Obstetricia:

Dr. Eduardo Valenti

Mastología:

Dr. Jorge Bustos

ESCUELA ARGENTINA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR: Dr. Luis Auge

DIRECTOR HONORARIO: Dr. Antonio Lorusso

DIRECTORES DE ÁREA

Ginecología: Dra. Mabel Martino

Obstetricia: Dra. Claudia Travella

COORDINADORES DE ÁREA:

Ginecología: Dr. Juan J. Etchepareborda

Obstetricia: Dra. Ana Martínez

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

Editorial ASCUNE. Telefax: (54-11) 4871-2064 - E-mail: info@editorialascune.com
Web: www.editorialascune.com

Contenidos

ISSN 15-4028-5528

VOLUMEN 15 - Nº 2 - SEPTIEMBRE 2016

TRABAJOS PREMIADOS	CONGRESO FASGO 2015
	MEJOR TRABAJO OBSTETRICIA
	Near miss: Un indicador de calidad en los servicios de obstetricia 44
	Beroiz, G. Salvo, M. Ferreiros A. Grossi J. Casale, R.
	MEJOR TRABAJO LIBRE MÉDICOS RESIDENTES
	Prevalencia de fetos PEG/CIR y resultados perinatales en HPMI de la provincia de Salta del año 2014 53
	Cazón, Daniela
TRABAJO ORIGINAL	MEJOR TRABAJO GINECOLOGÍA
	Exenteración posterior modificada (supraelevador) en cáncer de ovario. Frecuencia y morbilidad del procedimiento 64
	Bianchi, Federico Ramilo, Tomás Häbich, Diego García Balcarce, Tomás Castaño, Roberto Gori, Jorge.
TRABAJO ORIGINAL	Triage en el screening molecular del cáncer de cuello uterino: diferentes opciones, nuevas oportunidades 73
	Apás Pérez de Nucci, Agustín Habich, Diego



Near miss: Un indicador de calidad en los servicios de obstetricia

DRA. BEROIZ, G.
DRA. SALVO, M.
DR. FERREIROS A.
DRA. GROSSI J.
DR. CASALE, R.

RESUMEN

Introducción: *near miss* (NM) o complicación materna aguda grave (CMAG) ocurre en una mujer que durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días posteriores a la finalización del embarazo tiene una complicación grave que la lleva a estar cerca de la muerte, pero sobrevive. Representa un mejor indicador de salud a medida que la muerte materna (MM) disminuye. **Objetivo:** estimar la incidencia de los casos con CMAG, según criterios de la OMS, en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas desde el 1 de agosto de 2014 al 31 de julio de 2015.

Resultados: hubo 3293 nacimientos en el Servicio de Obstetricia en el período de estudio, 20 mujeres presentaron CMAG, con uno o más criterios de elegibilidad de la OMS. Las MM en el mismo período fueron 4. La incidencia de CMAG fue del 0,6%. El promedio de edad fue de 27 años +/- 7; el 30% (6) eran nulíparas; el 30% (6) fueron derivadas de otra institución. La complicación severa se presentó en el 75% durante el embarazo. Sus causas fueron: hemorragia 30% (6); HTA 20% (4); causas respiratorias 20% (4); neurológicas 10% (2); infecciosas 5% (1); y metabólicas 10% (2); HTA y hemorragia 5% (1). La OMS clasifica los criterios de NM para determinar la insuficiencia orgánica en: clínicos, de laboratorio y terapéuticos. El 55% presentó 2 criterios; el 35%, 1 criterio; y el 10%, los tres criterios. Se finalizó el embarazo en 18 pacientes, por cesárea en el 83,3% (15) y cesárea + histerectomía en el 16,6% (3). Dos mujeres continúan con su embarazo. Respecto a los resultados perinatales, hubo 3 fetos muertos y 1 embarazo gemelar; la EG promedio de los recién nacidos fue de 32+/-5 y la media de peso fue de 1865 +/- 1073 y su mediana de 1620 g (25%: 850 y 75%: 2535). Se calcularon los siguientes indicadores: mujeres con enfermedades potencialmente fatales (MEPF): CMAG+MM: 24; razón de complicaciones maternas agudas graves= CMAG/NV(x1000 nacidos vivos)= 6,1/00; razón morbilidad materna severa: RMMS:



CMAG / MM = 5:1; índice de mortalidad materna: IMM: MM / MM + CMAGX100=16,7%.

Conclusiones: el análisis de las CMAG podría usarse como indicador de calidad del cuidado materno, mejorando el sistema de vigilancia, con lo que se podría reducir la tasa de MM.

Palabras clave: morbilidad materna, mortalidad materna, complicaciones maternas agudas graves.

Key words: *maternal morbidity, maternal mortality, maternal near miss, severe acute maternal morbidity.*

INTRODUCCIÓN

La razón de mortalidad materna (RMM) ha sido la herramienta utilizada para la vigilancia del cuidado obstétrico de las mujeres y como indicador básico de calidad de salud de un país. Las hemorragias, las infecciones, los trastornos hipertensivos, el parto obstruido y las complicaciones de los abortos inseguros son los principales problemas que ponen en riesgo la vida de las mujeres que con intervenciones adecuadas y oportunas pueden disminuir este riesgo.

Se sabe que cada minuto que pasa, en el mundo ocurre una muerte materna, lo que representa entre 500.000 y 600.000 muertes de mujeres en edad fértil. En la región de América Latina y el Caribe, esa cifra representa 15.000 muertes al año, lo que se traduce en una RMM de 130 por cien mil nacidos vivos. El riesgo de morir de una mujer relacionado con el embarazo, parto y puerperio es 36 veces mayor con relación a la que ocurre en los países desarrollados¹.

En este contexto, en 2010, Naciones Unidas enfatizó acerca de la necesidad de mejorar los sistemas de vigilancia de la mortalidad materna y lanzó la Estrategia Global para la Salud de las Mujeres y los Niños/as². Allí se puntualizó sobre la producción de información confiable, la validación de instrumentos que permitan medir los progresos e identificación de las deficiencias de los servicios de salud y las prestaciones médicas desarrollando medidas correctivas, teniendo como objetivo dar cumplimiento a las metas comprometidas en los Objetivos del Milenio 5 y 6³.

La mortalidad materna (MM) en la Argentina amerita esfuerzos para mejorar el sistema de vigilancia así como la introducción de intervenciones eficaces para evitarlas.

La RMM en la Argentina fue de 5,5 x cada 10.000 nacidos vivos (NV) en 2009 (año de la pandemia de gripe A) y con una tendencia a la reducción en los últimos años por las múltiples acciones desarrolladas por el Ministerio de Salud de la Nación y los Ministerios Provinciales (3,5 x cada 10.000 NV en 2013)⁴. Para que la Argentina cumpliera con la meta propuesta en el Objetivo de Desarrollo del Milenio, la RMM debería haber llegado a 1,3 x 10.000 NV en 2015, pero es casi 3 veces superior a la comprometida por el país.

Desde hace aproximadamente dos décadas y en vista de la disminución de la MM en países desarrollados, la morbilidad materna severa surgió como un mejor indicador del cuidado de la salud de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio. El análisis de la morbilidad materna da una visión más comprensiva de las fallas posibles con relación al cuidado obstétrico y su vigilancia epidemiológica, y es una de las estrategias propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)/Organización Panamericana de la Salud (OPS) para lograr la disminución de la MM.

Surge así, definido por la OMS, el concepto de *maternal near miss* (MNM) o el término en español, complicaciones maternas agudas graves (CMAG), representado por las mujeres que casi mueren pero sobrevivieron a una complicación severa del embarazo, parto o puerperio hasta el día 42, y se estima que comparten iguales condiciones patológicas y circunstanciales que aquellas que efectivamente murieron de la misma complicación.

Stones, en 1991, fue el primero en utilizar el término *maternal near miss* para definir una categoría de morbilidad que abarca aquellos casos donde se presentan eventos que potencialmente amenazan la vida de la embarazada y proponer su estudio a nivel hospitalario o a nivel poblacional. De esta forma, dado que la incidencia de CMAG es sustancialmente mayor a las muertes maternas, su análisis y seguimiento aporta datos más fuertes para el análisis

sis y mejoramiento de la calidad de atención, surgiendo así una estrategia prometedora para reducir la MM. Sin embargo, no fue hasta el 2009 en que se estandarizó el criterio con el que fue definida la CMAG.

La OMS desarrolló un conjunto de criterios

que permiten la identificación de los casos de CMAG basados en la insuficiencia orgánica y en el criterio clínico, cuando el laboratorio y otras tecnologías no están disponibles⁵ (Esquema 1).

Sistema o aparato disfuncional	Criterio clínico	Marcadores de laboratorio	Sustitutos basados en el manejo
Cardiovascular	Shock Paro cardíaco	Hipoperfusión severa (lactato > 5 mmol/l o > 45 mg/dl) Acidosis severa (pH < 7,1)	Administración continua de agentes vasoactivos Reanimación cardiopulmonar
Respiratorio	Cianosis aguda Respiración jadeante Taquipnea severa (frecuencia respiratoria > 40 /pm*) Bradipnea severa (frecuencia respiratoria > 6 /pm)	Hipoxemia severa (saturación de oxígeno < 90% durante ≥ 60 minutos o PaO ₂ /FiO ₂ < 200)	Intubación y ventilación que no tienen relación con la anestesia
Renal	Oliguria resistente a líquidos o diuréticos	Azotemia aguda severa (creatinina ≥ 300 μmol/l o ≥ 3,5 mg/dl)	Diálisis por insuficiencia renal aguda
Hematológico/de la coagulación	Alteraciones de la coagulación	Trombocitopenia aguda severa (< 50.000 plaquetas/ml)	Transfusión masiva de sangre/glóbulos rojos (≥ 5 unidades)
Hepático	Ictericia en presencia de preeclampsia Pérdida prolongada del conocimiento (durante > 12 horas) Accidente cerebrovascular	Hiperbilirubinemia aguda severa (bilirubina > 100 μmol/l o > 6,0 mg/dl)	
Neurológico	Crisis epilépticas incontroladas/estado epiléptico Parálisis generalizada		
Uterino			Histerectomía después de infección o hemorragia

De esta forma es posible calcular su incidencia y su comparación a través del tiempo y entre las instituciones, la cual, según la misma fuente, podría variar dependiendo de varios factores, en un valor esperable que ronde 7,5 x 1000 NV.

La OMS propone el continuo monitoreo e identificación de los casos de CMAG y MM como herramienta de evaluación de la calidad de atención brindada, para luego implementarla en tres etapas de manera cíclica: 1) evaluación de base; 2) análisis de situación; 3) implementación de intervenciones para mejorar los cuidados⁵.

Se publicó un trabajo realizado en 120 hospitales de 8 países de Latinoamérica. Los

países que tuvieron los estimativos de CMAG más altos x 1000 nacidos vivos fueron Brasil, México y Cuba, aunque el trabajo tiene sus limitaciones⁶.

Dos trabajos recientes, realizados en la Argentina, muestran resultados respecto a los indicadores propuestos por la OMS.

En el primero, un colaborativo multicéntrico transversal en el cual colaboraron 25 hospitales de la RED AMBA (Área Metropolitana de Buenos Aires), se incluyeron abortos espontáneos e inducidos. Presentaron una incidencia del 0,8% de CMAG y la razón de morbilidad materna fue de 15:1⁷.

El segundo fue un estudio transversal realizado en las provincias de Santa Fe (10 mater-

nidades) y Corrientes (3 maternidades), cuyo relevamiento de las muertes maternas y las CMAG se realizó por 3 meses. Encontró una incidencia del 0,5% de CMAG y una razón de morbilidad materna de 4:1⁸.

Por todo lo expuesto y en virtud de conocer los valores estimados de CMAG en una maternidad del sistema público de 3 nivel, que recibe pacientes complejas derivadas de todo el país, es que nos propusimos realizar el presente trabajo, prospectivo, bajo estrictos criterios de la OMS, que sirva para establecer un valor de referencia.

OBJETIVO GENERAL

Estimar la incidencia de los casos con CMAG, según criterios de la OMS, en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas desde el 1 de agosto de 2014 al 31 de julio de 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer las causas de las CMAG.
2. Evaluar resultados maternos y perinatales.
3. Estimar la cantidad de mujeres con enfermedades potencialmente fatales (MEPF).
4. Estimar la razón de complicaciones maternas agudas graves (RCMAG).
5. Estimar la razón de morbilidad materna severa (RMMS).
6. Estimar el índice de mortalidad materna (IMM).

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Observacional descriptivo transversal.

POBLACIÓN: la población en estudio estuvo integrada por todas las pacientes atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, que cursaron embarazo, parto y/o puerperio en el período comprendido desde el 1 de agosto de 2014 al 31 de julio de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres con complicaciones maternas agudas graves, según criterios de la OMS, detec-

tadas durante el embarazo, el parto o el puerperio.

Mujeres que mueren por cualquier causa durante el embarazo, el parto o el puerperio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres con complicaciones maternas que potencialmente ponen en riesgo la vida y que ocurren durante el embarazo, parto o puerperio y que no cumplieron los criterios de la OMS.

Mujeres que presentaron complicaciones por aborto, en embarazos menores de 12 semanas de gestación, que fueron atendidas en el Servicio de Ginecología.

En ese lapso, se identificó a todas las mujeres que presentaron patologías potencialmente fatales y entre ellas, las que tuvieron patologías que pusieron en riesgo la vida y las que murieron. Los criterios que se tomaron en cuenta para definir las CMAG fueron los de la OMS, basados en la disfunción orgánica (Esquema 1).

Se revisaron todas las historias clínicas al momento del alta de las mujeres que sobrevivieron o no a la complicación aguda grave.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: el análisis estadístico fue realizado con el software Epiinfo versión 3.3.2. Las variables continuas se analizaron por medio de medidas de tendencia central y sus medidas de dispersión. Las variables cualitativas, con medidas de frecuencia.

VARIABLES DE RESULTADO

· Mortalidad materna (MM)

La muerte de una mujer que está embarazada o dentro de los 42 días posteriores a la finalización del embarazo por causas directas e indirectas.

· *Maternal near miss* o complicación materna aguda grave (CMAG)

Se refiere a una mujer que estuvo cerca de la muerte, pero que sobrevivió a una complicación durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días posteriores a la finalización del embarazo.

· Nacido vivo (NV)

Es la expulsión o la extracción completa de un producto de la concepción de la madre, in-

dependientemente de la duración del embarazo, que después de dicha separación, respire o dé cualquier otra señal de vida. Cada producto de un nacimiento que reúna esas condiciones se considera que es un nacido vivo.

- **Mujeres con enfermedades potencialmente fatales (*women with life-threatening conditions*)**

Se refiere a todas las mujeres que reunieron las condiciones por haber sufrido complicaciones maternas agudas graves o que murieron. Es la suma de las complicaciones maternas agudas graves y las muertes maternas: $MEPF = CMAG + MM$.

- **Razón de complicaciones maternas agudas graves (MNM IR, del inglés, *maternal near miss incidence ratio*)**

Es el número de complicaciones maternas agudas graves por cada 1000 nacidos vivos: $RCMAG = CMAG / x 1000 NV$.

- **Razón de morbilidad materna severa**

La proporción entre las complicaciones maternas agudas graves y las muertes maternas: $RMMS = CMAG / MM$.

- **Índice de mortalidad materna**

Es el número de muertes maternas dividido por el número de mujeres con enfermedades potencialmente fatales, expresado como un porcentaje: $IMM = MM / (MM + CMAG) \times 100$.

- **Shock**

Hipotensión severa persistente, definida como tensión arterial sistólica < 90 mmHg durante 60 minutos con una frecuencia del pulso de 120 como mínimo, a pesar del reemplazo hídrico agresivo.

- **Paro cardíaco**

Es la pérdida del conocimiento y ausencia de pulso y latido cardíaco.

- **Respiración jadeante**

Es un patrón respiratorio terminal.

- **Oliguria**

Diuresis < 30 ml/h durante cuatro horas o < 400 ml/24 h.

- **Alteraciones de la coagulación**

Se pueden evaluar mediante el análisis

clínico de la coagulación o por la ausencia de coagulación en donde se coloca la vía intravenosa después de siete a diez minutos.

- **Pérdida del conocimiento**

Es una alteración profunda del estado mental que implica la pérdida total o casi total de respuesta a los estímulos externos. Se la define según la Escala de coma de Glasgow < 10 (coma moderado o grave).

- **Accidente cerebrovascular**

Déficit neurológico de origen cerebrovascular que persiste por más de 24 horas o que la muerte lo interrumpe dentro de las 24 horas.

- **Eclampsia**

Presencia de hipertensión asociada a proteinuria y convulsiones.

- **Administración continua de vasoactivos**

La administración continua de dopamina, epinefrina o norepinefrina en cualquier dosis.

- **Sepsis**

Es un signo clínico de infección y 3 de los siguientes: $T > 38$ o < 36 ; respiración > 20 /min; pulso > 90 /min.; recuento de glóbulos blancos > 12.000 .

RESULTADOS

Durante el período de estudio, desde el 1/8/2014 al 31/7/2015, se registraron 3236 nacimientos con recién nacidos vivos y 57 muertes fetales, en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. Se identificaron 471 (14,3%) mujeres con morbilidad severa, 24 casos con complicaciones con riesgo de vida, 20 de ellas fueron identificadas como CMAG y 4 muertes maternas (Esquema 2).

La incidencia de CMAG en nuestro servicio fue del 0,6% y la razón de MM, $123 \times 100.000 NV$.

Las características generales de las mujeres incluidas con CMAG muestran una media de edad de 27 ± 7 ; el 80% tenía estudios cursados por más de 8 años; el 70% tenía pareja estable; el 30% era primípara; el 50% no tenía antecedentes de cesáreas. Una sola paciente (5%) cursaba un embarazo gemelar y 3 (16%) presentaban muerte fetal. Fueron derivadas de otro hospital 6 (30%) pacientes (Tabla I).

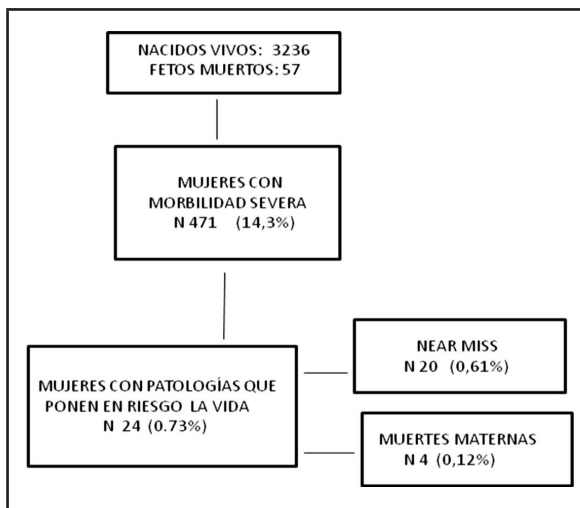


TABLA I. CARACTERÍSTICAS BASALES (N=20).

EDAD (MEDIA Y DS)	27 años +/- 7
AÑOS DE ESCOLARIDAD	
<6	1 (5%)
6 a 8	5 (25%)
9 a 11	8 (40%)
>11	6 (30%)
ESTADO CIVIL	
CASADA	1 (5%)
PAREJA ESTABLE	14 (70%)
SEPARADA	1 (5%)
SOLTERA	1 (20%)
N EMBARAZOS	
0	6 (30%)
1	2 (10%)
2	6 (30%)
>3	6 (30%)
N CESÁREAS	
0	10 (50%)
1	3 (15%)
2	5 (25%)
>3	2 (10%)
CARACTERÍSTICAS FETALES	N=20
EMBARAZO GEMELAR	1 (5%)
FETOS MUERTOS	3 (16%)

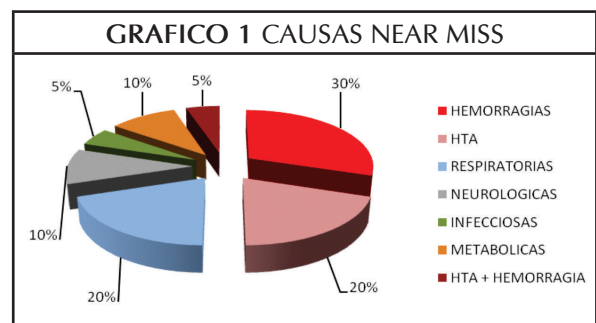
La finalización el embarazo fue por cesárea en el 83,3% (15) y el 16,7%(3) por cesárea e histerectomía, una de ellas con la técnica de embolización. Dos mujeres continúan con su embarazo.

Resultados perinatales: hubo 16 nacidos vivos (1 gemelar) y 3 fetos muertos. La mediana de EG fue de 33 semanas (25%: 28 semanas - 75%: 36 semanas) y el peso tuvo una mediana de 1620 g (25%: 850 - 75%: 2535).

La CMAG se presentó durante el embarazo en el 75% (15); el 10% (2) intraoperatorio; el 15% (3) posoperatorio inmediato.

La OMS clasifica los criterios de NM para determinar la insuficiencia orgánica en: clínicos, de laboratorio y terapéuticos. El 10% (2) de las mujeres presentó los tres criterios, el 55% (11) presentó 2 criterios y el 35% (7), 1 criterio.

Causas: hemorragia: 30% (6); HTA: 20% (4); causas respiratorias: 20% (4); neurológicas: 10% (2); infecciosas: 5% (1); metabólicas: 10% (2) y HTA + hemorragia: 5% (1) (Gráfico 1). Las causas de hemorragia fueron: acretismo placentario, atonía uterina y desprendimiento placentario + CID y las de hipertensión fueron HELLP y eclampsia (Tabla II).



Requirieron internación en Cuidados Intensivos (Terapia Intensiva Adultos o Unidad Coronaria), el 80% (16) de la pacientes y el 20% (4) de ellas fueron manejadas en la Sala de Obstetricia o Clínica Médica. La media de días en Cuidados Intensivos fue de 4 +/- 1,7.

Los tratamientos en la Unidad de Cuidados Intensivos fueron: administración de NTG, transfusiones, administración de vasoactivos,

ATB, intubación no anestésica, corticoides, sulfato de magnesio y anticoagulantes.

Se calcularon los siguientes indicadores (Tabla III).

Patología	Frecuencia (%) (N)
HEMORRAGIAS	30% (N=6)
ACRETISMO	2
ATONÍA	2
DESPRENDIMIENTO	2
HIPERTENSIÓN	20% (N=4)
HELLP	2
ECLAMPSIA	2
HIPERTENSIÓN + HEMORRAGIA	5% (N=1)
HELLP + HEMOPERITONEO	1
RESPIRATORIAS	20% (N=4)
TEP	2
PARO RESPIRATORIO	1
TAQUIPNEA SEVERA	1
NEUROLÓGICAS	10% (N=2)
EPILEPSIA CON INTUBACIÓN	2
METABÓLICAS	10% (N=2)
ACIDOSIS POR TERCER ESPACIO	1
CETOACIDOSIS DBT	1
SEPSIS	5% (N=1)

Se realizaron 6 (30%) laparotomías, todas con diagnóstico de hemoperitoneo.

El 75% presentó secuelas de variada gravedad, siendo la anemia y la hipertensión arterial las más frecuentes, y 1 paciente continuó con una uretrotomía bilateral para su resolución futura.

Respecto a las muertes maternas, fueron 4 en el período de estudio analizado. Tres por causas indirectas y una por causa directa (hemorragia posparto). Esta última paciente había finalizado su embarazo por cesárea en otro hospital.

INDICADORES	
MUJERES CON ENFERMEDADES POTENCIALMENTE FATALES	24
CMAG	20
MUERTES MATERNAS	4
RAZÓN DE COMPLICACIONES MATERNAS AGUDAS GRAVES	6,18/1000
RAZÓN DE MORBILIDAD MATERNA SEVERA	5:1
ÍNDICE DE MM	16,70%

Mujeres con enfermedades potencialmente fatales (MEPF): CMAG+MM: 24; Razón de complicaciones maternas agudas graves= CMAG/1000NV= 6,18/00; Razón de morbilidad materna severa: RMMS: CMAG / MM= 5:1.

Índice de mortalidad materna: IMM: MM / MM + CMAGX100= 16,7%.

DISCUSIÓN

La mortalidad materna es un problema mundial, especialmente en países en desarrollo, y se la utiliza como medida de calidad de atención en Obstetricia. Un problema para cumplir con este objetivo son los subregistros y su baja prevalencia, especialmente en países desarrollados, por lo que este indicador sería poco útil para identificar las fallas en el sistema sanitario en relación con la atención en salud materna. En estos últimos años se determinó que la información que ofrecía el conocimiento de los casos de las CMAG o MNM relacionadas con el embarazo, parto o puerperio era más útil para ese objetivo, por compartir muchas características con las muertes maternas.

Las diferentes definiciones que se tomaron como criterios de identificación de los casos fueron una limitante fundamental para comparar los resultados obtenidos.

La OMS, en 2009, desarrolló un conjunto de criterios basados en la insuficiencia orgánica, lo que permite la identificación de los casos severos, evitando así la variabilidad y subjetividad en las definiciones. También propone su monitoreo a través de indicadores que permitan conocer las incidencias locales y los patrones de mortalidad y morbilidad materna severa, comparándolos en el tiempo y con otros entornos.

En nuestro estudio, la incidencia de CMAG fue del 0,6% y la RMM fue de 123 x 100.000 NV, el resto de los indicadores estuvieron en concordancia con el estudio de Abalos y cols., realizado en las provincias de Santa Fe y Corrientes⁸ con una razón de complicaciones agudas maternas de 6,18 x 1000 NV, una razón morbilidad materna severa de 5:1 y un índice de MM del 16,7%. Sabiendo que cuanto más bajo sea este último y más elevada sea la RMM esto indica menos mujeres que mueren con enfermedades potencialmente fatales y en consecuencia, mejor atención médica.

Se describe, además, un análisis detallado de la muerte materna desde este nuevo concepto que son las pacientes que sobreviven. Tiene la fortaleza de una descripción prospectiva, con un seguimiento realizado por el mismo equipo médico que valoró a todas las pacientes, que fueron discutidas y resueltas en la mesa de gestión que se hace diariamente en el Servicio y con un análisis pormenorizado "caso por caso".

Nuestro Hospital es polivalente, de nivel IIIb de atención y centro de referencia de la región. Nuestro Servicio recibe derivaciones por patologías maternas y fetales que requieren de la más alta complejidad para los cuales se realizan procedimientos complejos como la

hemodinamia, como parte del tratamiento del acretismo placentario, entre otros. Es el único Servicio de Medicina fetal, a nivel público en la Provincia de Buenos Aires, que recibe malformaciones fetales complejas para procedimientos de cirugía fetal e integramos el Programa Nacional de Cardiopatías Congénitas. Todas estas prácticas no se realizan en ningún hospital de nivel II ni de nivel IIIa.

Las mujeres son derivadas desde la baja y mediana complejidad donde, probablemente, hubieran tenido un peor resultado obstétrico y perinatal.

Es muy importante aclarar esta situación, dado que la carga de enfermedad que nuestro servicio soporta influye muy negativamente en muchos de nuestros indicadores de calidad, como por ejemplo, una tasa de cesárea cercana al 45% de los nacimientos. Con el conocimiento de un valor real de CMAG estableceremos nuestro "gold standard" encontrando un "norte" hacia donde debemos direccionar nuestras futuras acciones de gestión interna en salud materna, mejorando nuestros procesos y específicamente con nuestros servicios de apoyo como las unidades de terapia intensiva, hemoterapia, cirugía cardíaca, infectología, etc.

En otro punto de vista, brindar a las autoridades sanitarias un insumo importante para el monitoreo de los resultados en la atención en maternidades de alta complejidad "nivel IIIb" con el fin de disminuir las brechas dentro del sistema público de salud.

Como en todo servicio de salud materna, el propósito es conocer nuestra realidad para poder mejorar e intervenir con las mejores prácticas, con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad materna.

REFERENCIAS

1. Mejía Monroy AM, Tellez Becerril G, González Vargas A. Morbilidad materna extrema (near miss) y muertes maternas. Archivos de Investigación Materno-Infantil 2012 sep-dic; IV(3):146-153.
2. Proyecto del Milenio de la ONU. Disponible en: <http://www.un.org/millenniumgoals>.
3. Lozano R, Wang H, Foreman KJ, Rajaratnam JK, Naghavi M y cols. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. Lancet 2011 Sep 24; 378(9797):1139-65.
4. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas vitales: información Básica, año 2013. Ministerio de Salud de la Nación, 2013.
5. Valuating the quality of care for severe pregnancy complications The WHO near-miss approach for maternal health 2011. Geneva: World Health Organization 2011.
6. Souza JP, Villar J, Carroli G. Maternal near miss and maternal death in the World Health Organization's 2005 global survey on maternal and perinatal health. Bull World Health Organ 2010; 88:113-119.
7. Karolinski A y cols. The epidemiology of life-threatening complications associated with reproductive process in public hospitals in Argentina. Disponible en: www.bjog.org Published Online 13 August 2013.
8. Ábalos E y cols. Morbilidad severa materna y neonatal: Vigilancia en servicios y capacidad de respuesta del sistema de salud. Rev Argent Salud Pública 2014; 5(18):15-23.



Prevalencia de fetos PEG/ CIR y resultados perinatales

DRA. DANIELA C. CAZÓN

RESUMEN

La presencia de fetos con CIR los convierte automáticamente en recién nacidos de alto riesgo al constituir un grupo con morbilidad neonatal aumentada. Así como también la posibilidad de presentar a largo plazo patologías como hipertensión, diabetes tipo II, dislipidemias, etc. **Objetivos:** determinar la prevalencia de fetos PEG/CIR y sus respectivos resultados perinatales. **Materiales y método:** se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal. Se estudiaron 307 pacientes cuyos recién nacidos estuvieron diagnosticados con bajo peso al nacer para la edad gestacional, en el Hospital Público Materno Infantil de la Provincia de Salta, durante el período enero a diciembre de 2014. **Resultados:** del total de partos el 3% corresponde a fetos pequeños para la edad gestacional. El 23% de las pacientes presentó como principal patología asociada la ruptura prematura de membranas, seguida con el 14% por preeclampsia. El 62,8% presentó controles prenatales adecuados. El 60% de los embarazos finalizó en parto por cesárea. El 21% de los neonatos requirió reanimación neonatal. El 9% del total de recién nacidos falleció durante la internación en Neonatología. **Conclusión:** en comparación con estudios realizados a niveles internacionales, se observó un porcentaje menor de fetos con PEG/CIR en nuestro hospital.

INTRODUCCIÓN

El bajo peso al nacer constituye uno de los principales problemas obstétricos actuales, pues aunque se presenta entre el 6 al 10% de los nacimientos, está relacionado con más del 75% de la mortalidad perinatal. Es un tema actual a nivel mundial y nacional teniendo en cuenta que esta complicación repercute de forma negativa sobre la morbilidad infantil y puede tener efectos negativos en la etapa adulta, donde se pueden ver afectados además del sistema inmunológico, el cardiovascular y endocrino-metabólico, manifestado por enfermedades como diabetes mellitus e hipertensión arterial, lo que provoca secuelas

que incapacitan al niño desde el punto de vista físico y social^{1,2}.

El crecimiento fetal es un proceso dinámico y complejo que comprende no solo el crecimiento, sino también el desarrollo de cada uno de los órganos y de sus funciones específicas.

El crecimiento fetal normal deriva de la interacción del potencial de crecimiento del feto genéticamente predeterminada y su modulación con su estado de salud, la placenta y la madre. Comprende tres fases consecutivas y superpuestas:

- 1) **Hiperplasia celular:** abarca las primeras 16 semanas de gestación.
- 2) **Hiperplasia e hipertrofia concomitante:** entre las semanas 16 y 32, que implica aumentos en el número y tamaño celular.
- 3) **Hipertrofia celular:** se produce entre la semana 32 y el término y se caracteriza por un rápido incremento del tamaño celular.

Cuantitativamente, los aumentos ponderales del feto son aproximadamente de 5 g/día de 14 a 20 semanas de gestación; 10 g/día de 20 a 30 semanas de gestación; y 35 g/día de las 30 a 34 semanas, después de lo cual la tasa de crecimiento disminuye. La tasa de crecimiento promedio en gestaciones múltiples es menor que la de fetos únicos durante el tercer trimestre³.

Se acepta que es esencial que el intercambio de oxígeno y sustancias nutritivas a nivel placentario se mantenga en condiciones óptimas durante toda la gestación y que es imposible que se pueda recuperar el tiempo perdido y que se produzcan las acciones que no tuvieron lugar en su momento por efecto de hipoxia/anoxia y el déficit nutritivo. Por lo tanto, en función de la edad gestacional, la naturaleza, duración e intensidad de la causa que lo origina, la afectación es gradual, progresiva y multisistémica, y sus consecuencias se pueden manifestar con diferente grado de severidad y en cualquier fase de la vida^{4,13-15}.

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) es la consecuencia de la supresión del poten-

cial genético de crecimiento fetal, que ocurre como respuesta a la reducción del aporte de sustratos o, más infrecuentemente, a noxas genéticas, tóxicas o infecciosas. En cualquiera de estos casos, el CIR implica una restricción anormal del crecimiento en un individuo (feto) que tiene un potencial de desarrollo mayor⁴.

En el período perinatal de las gestaciones con CIR se registra una mayor incidencia de muerte anteparto, probable pérdida del bienestar fetal o estado no tranquilizador y de secuelas neonatales tales como distrés respiratorio o secuelas neurológicas graves a corto o largo plazo^{5,18}.

En el período neonatal, la mortalidad se ve incrementada sobre todo en el grupo de fetos con edad gestacional menor a 28 semanas⁶.

Finalmente, las complicaciones a largo plazo de los fetos con CIR y aparente buena evolución precoz; estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre bajo peso al nacer y diversas patologías del adulto, entre ellas el síndrome metabólico, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes tipo II, dislipidemias, fallo renal y osteoporosis^{5,6}.

Según la etiología, podemos clasificar los fetos con PEG en varios grupos⁹⁻¹²:

- PEG constitucional (80-85%): con anatomía, líquido amniótico, Doppler de arteria umbilical y velocidad de crecimiento normal. Son pequeños, simplemente debido a factores constitucionales como el sexo femenino, etnia materna, paridad o el índice de masa corporal. No presentan un aumentado riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal.
- PEG anómalo (5-10%): con anomalías morfológicas, genéticas o secundarias a infecciones. Tradicionalmente llamados CIR simétricos. Nos referimos a un patrón de crecimiento en el que todos los órganos del feto están disminuidos proporcionalmente de tamaño debido a alteraciones de la hiperplasia celular fetal temprana.
- Crecimiento intrauterino restringido (CIR) (10-15%): son aquellos que presentan una

función placentaria alterada, identificada por anomalías en el estudio Doppler o por desaceleración en la velocidad de crecimiento.

Entre las complicaciones más frecuentes del bajo peso al nacer tenemos: estado fetal intranquilizante, hipoglucemias, hipotermias, distrés respiratorio, retraso en el proceso de aprendizaje, crecimiento y desarrollo, así como secuelas a largo plazo como la incapacidad física y mental, que repercuten también en el desarrollo socioeconómico del país^{7,8,16}.

El bajo peso al nacer incrementa el deterioro en la productividad en todas las etapas de la vida. La prevención del nacimiento de niños bajo peso y la muerte como consecuencia de esto durante el proceso de reproducción es uno de los pilares para el desarrollo de la salud reproductiva^{10,11,17,18}.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la prevalencia de fetos PEG-CIR y resultados perinatales durante el período de enero-diciembre de 2014 en el Hospital Público Materno-Infantil de la provincia de Salta.

Objetivos específicos

- Identificar en las embarazadas: edad materna, antecedentes ginecoobstétricos, hábitos tóxicos, índice de masa corporal.
- Conocer el número de embarazadas que presentaron controles prenatales adecuados.
- Evaluar e identificar la presencia de patologías asociadas.
- Determinar la edad gestacional al parto y vía de finalización.
- Establecer el número de recién nacidos que recibieron maduración pulmonar fetal, discriminando ciclo completo e incompleto.
- Identificar corionicidad de recién nacidos producto de embarazos gemelares.
- Conocer mediante ecografía las características del Doppler fetal al momento de finalización de la gestación de los fetos con crecimiento intrauterino restringido.

- Discriminar en los recién nacidos: sexo, peso, edad gestacional, APGAR, necesidad de reanimación y destino del neonato.
- Conocer las patologías de los neonatos durante la internación.
- Establecer la estadía promedio de internación de los recién nacidos y la cantidad de óbitos neonatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de investigación

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el Hospital Público Materno-Infantil en el período de enero-diciembre de 2014.

Población

La población bajo estudio estuvo comprendida por mujeres embarazadas que tuvieron un recién nacido clasificado como PEG-CIR prenatalmente o posnatal con un peso por debajo del percentilo 10 para la edad gestacional.

Consideraciones éticas

El trabajo se realizó dentro de las normativas legales, garantizando la no revelación del secreto médico. Todas las variables del estudio fueron utilizadas con criterio de anonimato. Se contó con el aval de la Unidad de Gestión de Obstetricia del Hospital Público Materno-Infantil.

Procedimientos e instrumental

Se procedió a la recolección de datos de historias clínicas físicas y digitalizadas de las mujeres, así como también de los neonatos.

Variables

- **Edad materna:** tiempo que lleva existiendo una persona desde su nacimiento hasta el momento de la encuesta. Se midió en años.
- **Gestas:** número de embarazos que presenta una mujer previos al que cursa en la actualidad, sin discriminar su finalización.
- **Hábitos tóxicos:** son los producidos por el consumo de una sustancia nociva que incrementa el riesgo de sufrir un deterioro en

la salud. Entre tales hábitos se considerarán los relacionados con el consumo de todo tipo de drogas, tabaco y alcohol.

- **IMC:** índice de masa corporal al inicio del embarazo, se calculará peso/altura al cuadrado.
- **CPN (control prenatal):** es una serie de entrevistas o visitas programadas de la embarazada con integrantes del equipo de salud, con el objeto de vigilar la evolución del embarazo y obtener una adecuada preparación para el parto y la crianza. Se consideró sin controles prenatales, con control inadecuado (cuando la paciente presente menos de cinco controles prenatales) y con control adecuado (con cinco o más controles prenatales).
- **Patologías asociadas:** presencia de enfermedades maternas o fetales preexistentes o de aparición durante el transcurso del embarazo.
- **Edad gestacional:** término usado durante el embarazo para describir cuán avanzado está. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual.
- **Vía de finalización:** mecanismo por el cual finaliza el embarazo, se consideró **parto espontáneo:** el parto normal es el proceso fisiológico con el que la mujer finaliza su gestación a término. Su inicio es espontáneo, se desarrolla y finaliza sin complicaciones. **Parto por cesárea:** operación quirúrgica en la que, a través de una abertura en el abdomen, se extrae al niño del útero de la madre.
- **Maduración pulmonar fetal:** estado óptimo del feto con relación a su crecimiento físico y desarrollo funcional que le permite al nacer poder realizar la ventilación adecuada en la vida extrauterina. El pulmón fetal está bioquímicamente maduro cuando ha adquirido la capacidad de sintetizar y secretar hacia la luz alveolar los componentes del complejo surfactante pulmonar en calidad y cantidad adecuadas. Se considerará ciclo completo: 2 dosis de betametasona 12 mg/24 h o incompleto cuando no se haya logrado cumplir lo antes citado.
- **Corionicidad:** es el número de corion (placenta) que presenta el embarazo gemelar. Se discriminará en monocorial-biamniótico o bicorial-biamniótico.
- **Doppler fetal:** basado en el efecto Doppler nos permite evaluar velocidad y caudal de flujo sanguíneo que pasa por las distintas arterias y venas fetales y maternas. Es de especial relevancia para el estudio del cordón umbilical, la circulación cerebral y cardíaca fetal, así como la circulación uterina. Se utilizará de acuerdo con la clasificación de Gratacós.
- **Sexo fetal:** es la diferenciación de género durante la vida fetal. Se considerará femenino, masculino o indeterminado.
- **Peso fetal:** es la masa corporal medida en kilogramos al nacer.
- **Edad gestacional del recién nacido:** es la estimación de semanas cumplidas por el neonato en el vientre materno por técnica de Capurro.
- **APGAR:** examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en donde se realiza una prueba en la que se valoran 5 parámetros para obtener una primera valoración simple (macroscópica) y clínica sobre el estado general del neonato después del parto.
- **Reanimación neonatal:** conjunto de medidas terapéuticas destinadas a la recuperación y el mantenimiento de las constantes vitales del organismo, que se aplican en condiciones en que estas se encuentren comprometidas. Se consideró sí o no, básica o avanzada.
- **Destino del neonato:** lugar donde el recién nacido es destinado según su resultado perinatal, se consideró **internación conjunta:** recién nacido sano; **hospitalización:** recién nacido con patología; **morgue:** recién nacido que fallece en recepción y fetos muertos.
- **Patología neonatal:** conjunto de signos o síntomas atribuidos a determinada enfermedad que afecta al neonato.
- **Estadía promedio de internación:** cantidad de días que transcurrieron desde el in-

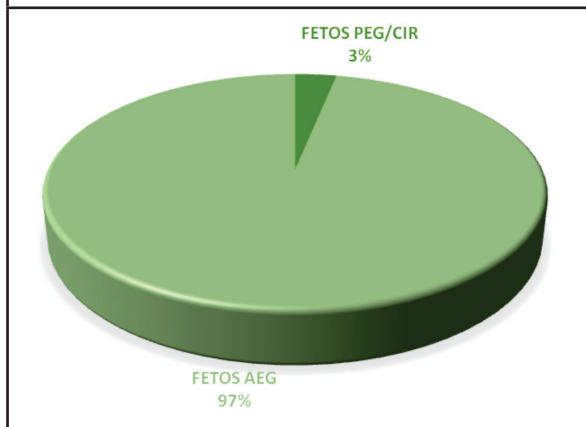
greso hasta el egreso del recién nacido en la Unidad de Neonatología.

- **Óbito/muerte neonatal:** muerte del neonato que se produce antes de los 27 días de vida.

RESULTADOS

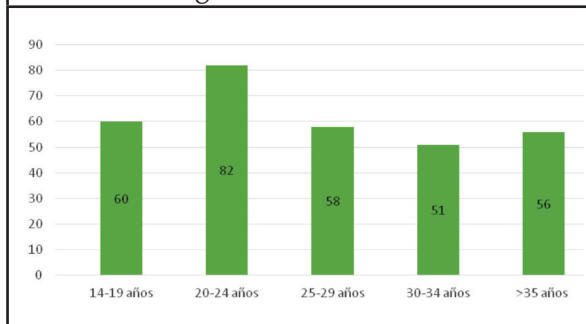
El número total de fetos clasificados como PEG y CIR durante 2014 fue de 307 embarazos con respecto a los 9316 partos realizados en dicho período. Esta muestra pasó a formar parte de la población bajo estudio.

Gráfico 1. Porcentaje de fetos PEG/CIR durante 2014 en HPMI (n=9316).



Se observó que de 9316 partos realizados en el Hospital Público Materno-Infantil, 307 (3%) correspondieron a fetos PEG/CIR.

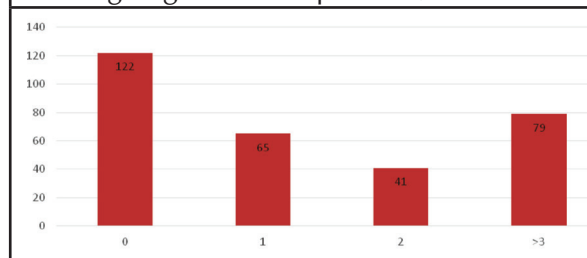
Gráfico 2a. Distribución de embarazadas según edad (n=307).



Se observó que la edad promedio pertenece al rango de 20-24 años con el 25,8%, segui-

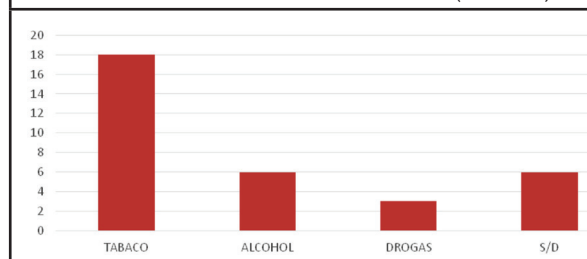
da por la etapa adolescente, 14-19 años, con el 19,5%.

Gráfico 2b. Distribución de embarazadas según gestaciones previas (n=307).



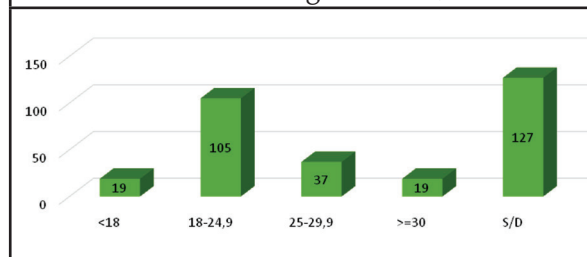
Del total de embarazadas, el 40% pertenece a primigestas, seguidas de multíparas (>3 partos) con el 26%.

Gráfico 2c. Distribución de embarazadas sobre la base de hábitos tóxicos (n=307).



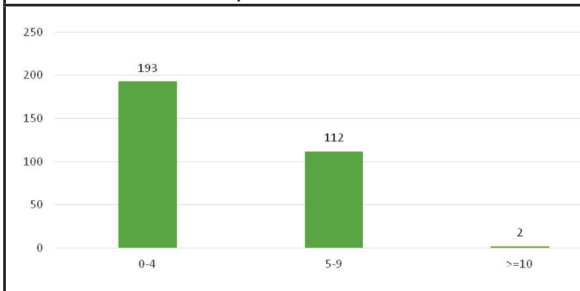
De la población de estudio, se encontró que el 10,7% de las embarazadas presentaba hábitos tóxicos, llevándose el mayor porcentaje el tabaco, seguido por alcohol y drogas.

Gráfico 2d. Distribución de madres según IMC al inicio de la gestación (n=307).



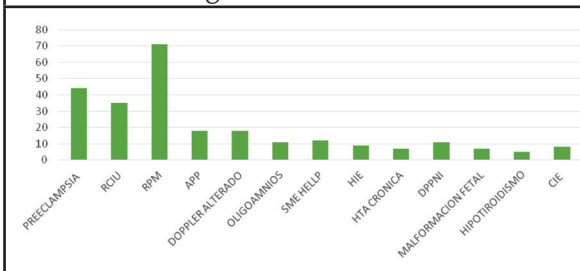
De acuerdo con el IMC, identificamos que el 34,2% de la población inició el embarazo con normopeso, mientras que el 12%, con sobrepeso.

Gráfico 3. Distribución de acuerdo con controles prenatales (n=307).



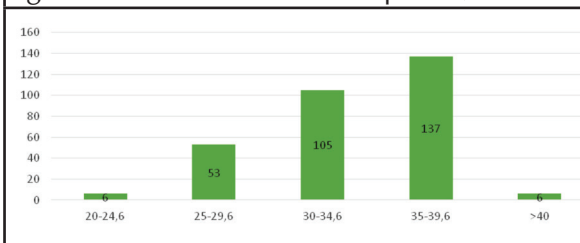
Se identificó que el 62,8% de la población no presentaba CPN adecuados, solo el 36,4% cumplía con los 5 controles mínimos.

Gráfico 4. Patologías prevalentes asociadas a la gestación (n=307).



La patologías prevalentes asociadas al embarazo en orden de frecuencia fueron: RPM (23,1%); preeclampsia (14,3%); RCIU (11,4%), seguidas por APP y Doppler alterado (5,8%), síndrome Hellp, DPPNI en menor medida.

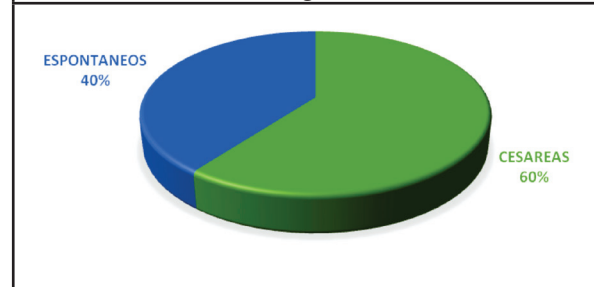
Gráfico 5a. Distribución de edad gestacional al momento del parto (n=307).



Observamos que el 44,6% de la población finalizó el embarazo entre las 35-39,6 semanas de gestación; el 34,2% entre las

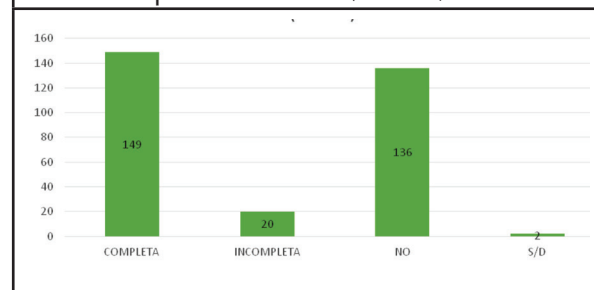
30-34,6 semanas, seguido por la inmadurez correspondiente al 17,2%.

Gráfico 5b. Distribución de la vía de finalización de la gestación (n=307).



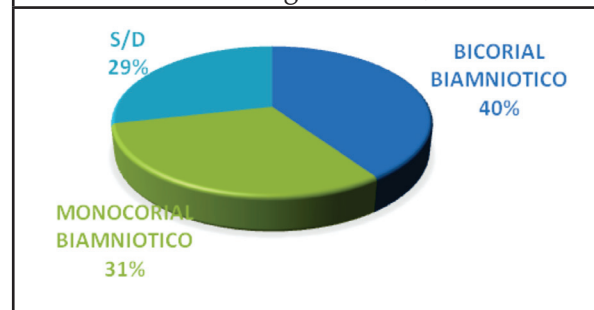
El 60% de los embarazos finalizó vía cesárea (185) y el 40% por vía vaginal (122).

Gráfico 6. Distribución según maduración pulmonar fetal (n=307).



Analizamos que el 48,5% de las pacientes había recibido maduración pulmonar fetal completa; el 6,51% lo hizo de manera incompleta, y el 44,2% no se colocó ninguna dosis durante el embarazo.

Gráfico 7. Distribución según corionicidad de embarazos gemelares (n=42).



En cuanto a los recién nacidos producto de embarazos gemelares, observamos que el 40% provenía de gestaciones bicoriales y solo el 31% de gestaciones monocoriales.

En el gráfico se observa la distribución sobre la base del peso al nacer, el 32,2% corresponde al rango entre 2000-2499 gramos y el 31,5%, al de 1500-1999 gramos.

Gráfico 8. Distribución de estadios del Doppler fetal al momento de la finalización (n=35).

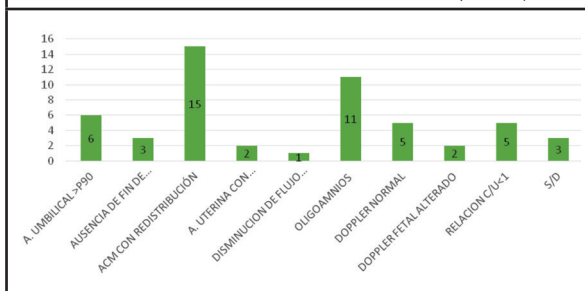
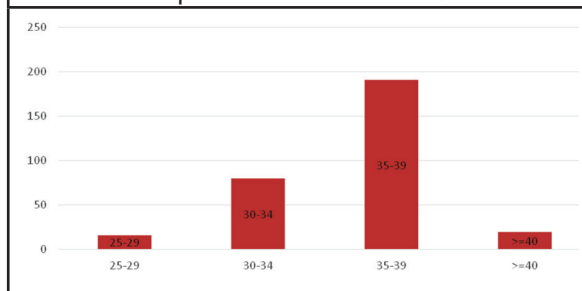


Gráfico 9c. Distribución sobre la base del índice Capurro al nacimiento (n=307).



Destacamos que el 42,8% de los fetos con CIR presentó signos de redistribución de flujo sanguíneo, seguido por oligoamnios en el 31,4%.

Constatamos que el 62,2% de los recién nacidos correspondía al rango entre 35-39 semanas de edad gestacional estimada, mientras que el 26%, entre 30-34 semanas.

Gráfico 9a. Distribución de los recién nacidos según sexo (n=307).

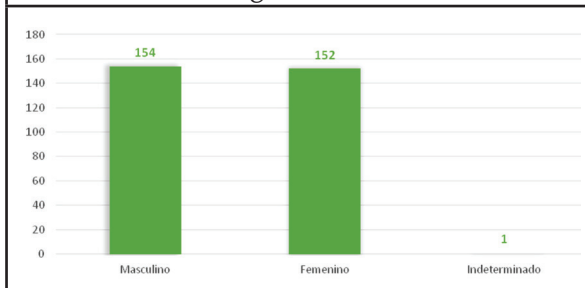
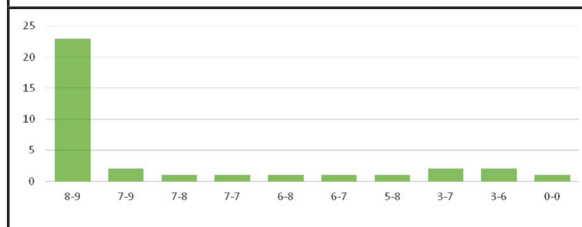


Gráfico 9d. Clasificación de acuerdo con el APGAR de fetos con CIR (n=35).



La división por sexo fetal se encuentra equiparada con porcentajes del 50,1% (masculino) y el 49,5% (femenino).

Observamos que el 7,49% de los recién nacidos obtuvo buena puntuación (8-9), seguida por el 0,65% con puntaje 7-9.

Gráfico 9b. Distribución según peso fetal al nacer (n=307).

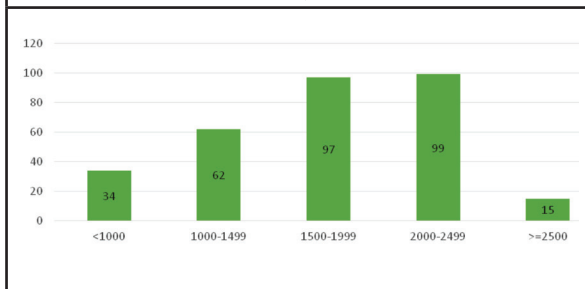
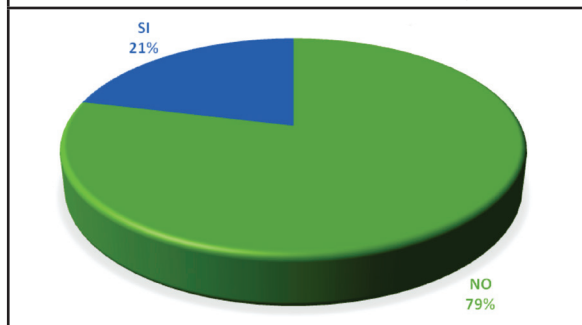
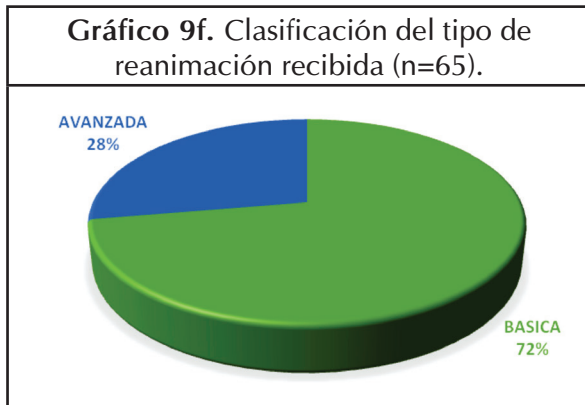


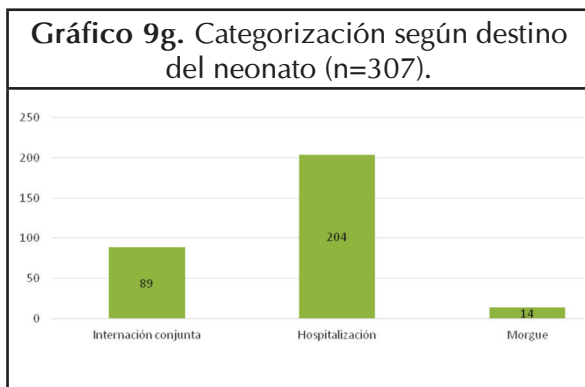
Gráfico 9e. Distribución de acuerdo con la necesidad de reanimación (n=307).



Del total de recién nacidos, el 21% (65) necesitó algún tipo de maniobra de reanimación, mientras que el 79% no.

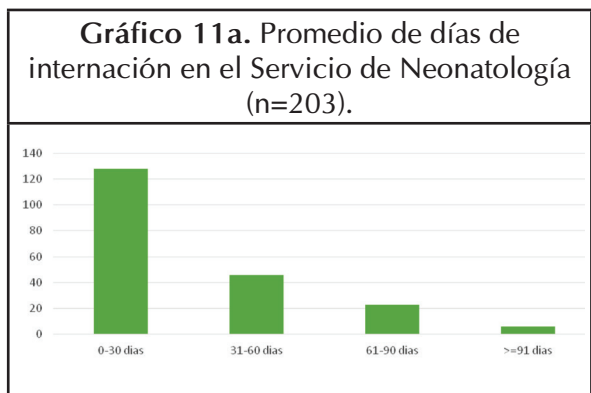
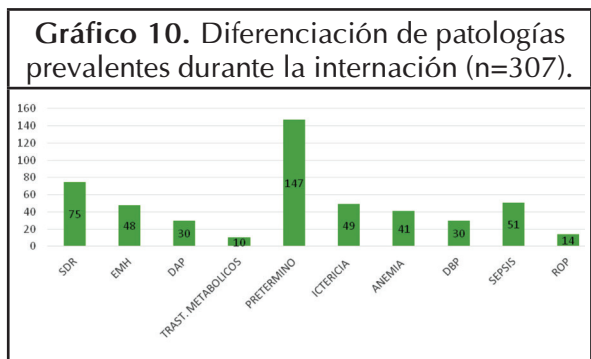


Podemos observar que 47 recién nacidos necesitaron maniobras de reanimación básicas, mientras que solo 18 las tuvo de tipo avanzada (drogas, masaje cardíaco, TET).

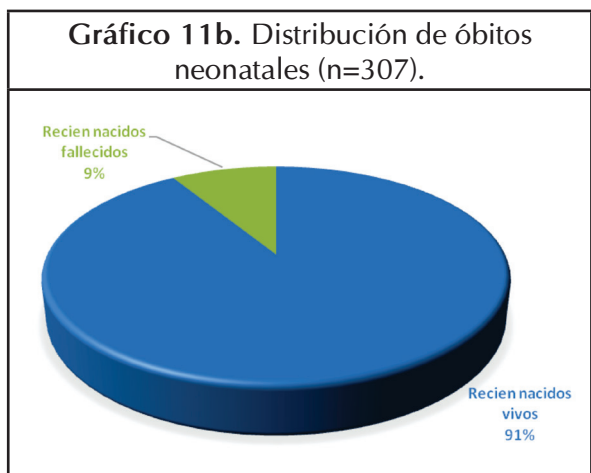


Destacamos que el 66,4% del destino de los recién nacidos fue la hospitalización en el Servicio de Neonatología, mientras que solo el 28,9% fue a internación conjunta. El 4,5% corresponde a fetos muertos con destino morgue.

La principal patología observada fue la prematuridad con el 47,88%; seguida por el síndrome de dificultad respiratoria con el 24,4%; sepsis neonatal, el 16,6%; ictericia, el 15,9%; y enfermedad de membrana hialina con el 15,6%.



El 63% de los neonatos requirió internación en un período menor a 30 días.



El 9% del total de recién nacidos falleció en la Unidad de Neonatología (27).

CONCLUSIÓN

Cabe destacar que la correcta estimación de la edad gestacional es el primer paso para el diagnóstico de esta patología. Empezando por el cálculo de la fecha de última menstruación de la paciente, corroborándola con una ecografía precoz del primer trimestre. Luego, el abordaje inicial será la anamnesis de antecedentes personales, ginecoobstétricos, examen físico y marcadores del 1º trimestre, identificando factores de riesgo posibles. Nuestro objetivo es el diagnóstico precoz de esta patología; teniendo en cuenta que la medición de la altura uterina es una de las principales herramientas clínicas durante el control prenatal, nos dará la pauta de alarma necesaria para la sospecha de la entidad.

En primer lugar el porcentaje de prevalencia de fetos PEG/CIR en nuestra población fue del 3% con respecto al número total del partos (9316), dato que discierne con el de la literatura descripta, que informa una prevalencia del 10%.

La edad promedio pertenece al rango de 20-24 años, con el 25,8%, seguida por la etapa adolescente, 14-19 años, con el 19,5%, dato coincidente sobre la base de bibliografías que reportan un índice aumentado en extremos etarios de la vida.

Del total de embarazadas, el 40% pertenece a primigestas, seguido de multíparas (>3 partos) con el 26%, dato que coincide con las bases bibliográficas. De la población de estudio, se encontró que el 10,7% de las embarazadas presentaba hábitos tóxicos, llevándose el mayor porcentaje el tabaco con el 55%, seguido por el alcohol con el 18% y drogas, el 9%, si bien no son datos muy concluyentes ya que una buena parte de la población se encontraba sin datos al momento de la recolección. De acuerdo con el IMC, identificamos que el 34,2% de la población inició el embarazo con normopeso, mientras que el 12% con sobrepeso. Dato que no coincide con otros trabajos científicos, ya que el bajo peso materno es un factor de riesgo para bajo peso al nacer.

Si bien se sabe que el control prenatal es la única herramienta de detección precoz de detención de crecimiento mediante la medición

de la altura uterina, se identificó que el 62,8% de la población no presentaba CPN adecuados, solo el 36,4% cumplía con los 5 controles mínimos. Las patologías prevalentes asociadas al embarazo en orden de frecuencia fueron: RPM (23,1%); preeclampsia (14,3%); RCIU (11,4%), seguidas por APP y Doppler alterado (5,8%), Sme. de Hellp, DPPNI en menor medida. Sin lugar a dudas, la insuficiencia placentaria sigue siendo la causa fuerte de CIR, en nuestra población se vio reflejada la gran prevalencia de estas enfermedades.

El 60% de los embarazos finalizó vía cesárea (185) y el 40% por vía vaginal (122). Se debe el gran porcentaje a la aparición de entidades agudas como probable pérdida del bienestar fetal o estado no tranquilizador del feto, como también a patologías graves que imponen su resolución inmediata.

Analizamos que el 48,5% de las pacientes había recibido maduración pulmonar fetal completa; el 6,51% lo hizo de manera incompleta; y el 44,2% no se colocó ninguna dosis durante el embarazo debido a diferentes causas: no correspondían para la edad gestacional, o simplemente la patología de base necesitaba resolución a la brevedad.

En cuanto a los recién nacidos producto de embarazos gemelares, observamos que el 40% provenía de gestaciones bicoriales y solo el 31% de gestaciones monocoriales, dato que no coincide con la bibliografía descripta, que establece embarazos monocoriales como factor de riesgo para PEG/CIR.

Sobre la base del peso al nacer, el 32,2% corresponde al rango entre 2000-2499 gramos y el 31,5% al de 1500-1999 gramos.

El 62,2% de los recién nacidos correspondía al rango entre 35-39 semanas de edad gestacional estimada, mientras que el 26% entre 30-34 semanas; edades gestacionales que facilitan de determinada manera el manejo del neonato en comparación con inmaduros extremos.

El 7,49% de los recién nacidos obtuvo puntuación de APGAR de 8-9, seguida por el 0,65% con puntaje 7-9. Solo 2 neonatos recibieron APGAR 3-7 y 3-6. Y la puntuación 0-0 correspondió a FM. Estos resultados difieren

con los de otros estudios, pero sin embargo, mantienen estrecha relación con la presencia de factores negativos

El 79% no necesitó ningún tipo de maniobra de reanimación neonatal; el porcentaje restante que sí la requirió estuvo dividido en reanimación básica (78%) y avanzada (drogas, masaje cardíaco, TET) con el 22%.

El 66,4% del destino de los recién nacidos fue la hospitalización en el Servicio de Neonatología, mientras que solo el 28,9% fue a internación conjunta. El 4,5% corresponde a fetos muertos con destino morgue. Estos datos se correlacionan con la bibliografía que afirma el porcentaje elevado de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales.

La principal patología observada fue la prematuridad con el 47,88%, seguida por el síndrome de dificultad respiratoria con el 24,4%; sepsis neonatal, con el 16,6%; ictericia, el 15,9%; y enfermedad de membrana hialina con el 15,6%. Las patologías como enterocolitis necrotizante, convulsiones, se presentaron en porcentajes bajos.

El 63% de los neonatos requirió internación en un período menor a 30 días. Más de la mitad requirió tiempo de internación relativamente corto, en comparación con otros rangos. Esta variable se ve influenciada por el peso y la edad gestacional al nacimiento: cuanto más bajo sea, mayor será el tiempo de recuperación y mayor la presencia de comorbilidades.

En cuanto a las muertes neonatales, el 9% del total de recién nacidos falleció en la Unidad de Neonatología (27), dentro de las causas mencionamos: sepsis clínica, shock cardiogénico, trastornos metabólicos, peso extremadamente bajo al nacer.

Concluimos que la herramienta básica para el diagnóstico de PEG/CIR es la medición de altura uterina durante el control prenatal, de aquí parten los signos de alarma para empezar el manejo de los fetos con esta afectación. Ecografías seriadas no menores a 2 semanas para comparar biometría fetal durante el transcurso del embarazo, así como la aparición de alteraciones en el líquido amniótico y cambios hemodinámicos que se visualizan gracias al Doppler-color fetal.

La implementación de medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria serán las conductas de acuerdo con el momento de captación y diagnóstico sobre la paciente. Constituye una patología que de ser diagnosticada a tiempo, nos permite prevenir las complicaciones y disminuir la morbimortalidad del feto.

Se debe brindar la contención a los padres y/o familia, entendiendo los estados de angustia e incertidumbre, acercando los métodos de entendimiento y apoyo no solo en la etapa prenatal, sino también posnatalmente.

REFERENCIAS

1. Akalin-Sel T, Nicolaidis KH, Peacock J. Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide and pH in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1994; 84:493-44.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine Growth Restriction. ACOG Practice Bulletin, Number 12. Washington DC: ACOG. 2000.
3. Arriola C y cols. Factores de riesgo asociados a retraso en el crecimiento intrauterino. *Rev Med Inst Mex* 2007; 45(1):5-12.
4. Battaglia FC, Lubcheno LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatric* 2008; 213:363-6.
5. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatr* 2003; 58(supl. 2):55-73.
6. Consenso de RCIU. FASGO 2009.
7. González Bosquet E, Cerqueira MJ, Pérez Quintana M, Cuerda M, Cabero L. Relación entre el peso de nacimiento y la edad de gestación en una población de recién nacidos del Hospital Materno Infantil del Valle de Hebrón. *Prog Obstet Ginecol* 1995; 38:162-167.

8. Gómez Sosa E. Trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2000; 26(2):99-114.
9. Leal Soliguera MC. Bajo peso al nacer: una mirada desde la influencia de factores sociales. *Rev Cubana Salud Pública* 2008; 34(1).
10. Marshal K. Intrauterine growth restriction. *Rev Obstetric Gynaecology* 2002; 14:127-35.
11. Muñoz L, Hernandez R. Retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y sus alteraciones bioquímicas. *NOVA-publicación científica* 2005; 3(3):1-120.
12. Node C, Nelson MR. Maternal pregnancy weight age and smoking status as risk factors for low birth weight. *Public Health. Rev Obstet Gynecol* 2000; 332-6.
13. Protocolo: Defectos del crecimiento fetal. *Clinic Barcelona, Hospital universitario*. 2014.
14. Retardo del crecimiento intrauterino. *PROAGO. Módulo 14*. 2013.
15. Rodríguez C. Ecografía obstétrica: retardo del crecimiento intrauterino. *Revista Peruana de Radiología* 2003; 18(7):68-77.
16. Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:740-9.
17. Teberg A, Walther F, Pena I. Mortality, morbidity, and outcome of the small-for-gestational age infant. *Semin Perinatol* 1998; 12:84-94.
18. Walstab ST, Beischev Janet E. Contribution of Premature and Low birth weight to neonatal death. 2000; 28:190.



Exenteración posterior modificada (supraelevador) en cáncer de ovario. Frecuencia y morbilidad del procedimiento

BIANCHI, FEDERICO
RAMILO, TOMÁS
HÁBICH, DIEGO
GARCÍA BALCARCE, TOMÁS
CASTAÑO, ROBERTO
GORI, JORGE.

RESUMEN

Objetivo

Múltiples análisis retrospectivos demostraron que la cirugía de citorreducción actúa como factor independiente en la supervivencia en el cáncer de ovario. Uno de los procedimientos requeridos para lograrla es la exenteración posterior modificada, entendiéndose como tal la resección en bloque de útero y anexos, rectosigma y peritoneo pelviano por encima de los músculos elevadores del ano. El objetivo de este trabajo es determinar la necesidad del procedimiento en el contexto de la citorreducción y sus complicaciones.

Material y métodos

Se analiza retrospectivamente a las pacientes sometidas a citorreducción primaria por cáncer de ovario entre enero de 2004 y diciembre de 2014, en el Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se incluyeron pacientes a las que se les realizó exenteración posterior modificada durante la cirugía primaria en estadios IIb, III, IV y en cirugía del intervalo y se evaluaron la frecuencia y las complicaciones posoperatorias dentro de los 30 días de la cirugía.

Resultados

Se analizaron 168 pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario con una edad promedio de 60 años (28-90); en 128 casos se realizó citorreducción primaria y en 40, cirugías del intervalo. Se realizó exenteración posterior modificada en 65 casos (38,7%); 44 (34,3%) en la cirugía primaria y 21 (52,2%) en cirugía del intervalo. En los 44 casos de cirugía primaria, 36 fueron estadio III-IV y 8, estadios IIb. Se logró citorreducción óptima (residuo tumoral menor a 0,5 cm) en 61 (93,8%) y de estas, fue completa en 49 (75%) pacientes. En ninguna se realizó colostomía; se efectuó anastomosis término-terminal con sutura mecánica circular, en 2 casos (3%) con ileostomía de protección por resección ultrabaja. Dentro de las complicaciones asociadas a la exenteración posterior, observamos íleo prolongado (6,1%), tenesmo (6,1%), hemorragia (3%), absceso



retroanastomosis (1,5%), incontinencia rectal (1,5%) y disfunción vesical (1,5%), infecciones de la pared abdominal (12,3%), trombosis venosa profunda (3%), tromboembolismo pulmonar (1,5%). Dos pacientes fallecieron en el posoperatorio; estos casos se asociaron a resecciones multiorgánicas.

Conclusión

La exenteración posterior modificada se realizó como parte de la cirugía de citorreducción por carcinoma de ovario en el 38,7% de las pacientes de la casuística evaluada. Este procedimiento permitió una tasa de citorreducción óptima en el 93,8% de los casos, con bajo porcentaje de complicaciones.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de ovario a nivel mundial es de 6,1/100.000, lo que representa un total de 238.719 nuevos casos por año, de los cuales el 63% morirá a causa de su enfermedad¹. Una de las características es su diagnóstico en estadios avanzados, ya que 3 (77%) de 4 pacientes presentan enfermedad con metástasis regional o diseminada al momento de su manifestación². El estándar de tratamiento de estas pacientes es la cirugía seguida de quimioterapia con platino y taxano^{3,4}. Múltiples análisis retrospectivos demostraron que la cirugía de citorreducción actúa como factor independiente en la supervivencia en el cáncer de ovario, pero a pesar de estos conocimientos, los porcentajes de citorreducción varían ampliamente entre las distintas instituciones y trabajos publicados, fluctúan entre el 15-85%. Deben realizarse múltiples procedimientos para lograr la citorreducción completa⁵⁻¹², uno de ellos es la exenteración posterior modificada (EPM), entendiéndose como tal la resección en bloque de útero y anexos, rectosigma y peritoneo pelviano por encima de los músculos elevadores del ano¹³.

El objetivo de este trabajo es determinar la necesidad del procedimiento en el contexto de la citorreducción en el cáncer de ovario durante la cirugía primaria y del intervalo, y sus complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analiza retrospectivamente a las pacientes sometidas a citorreducción primaria por cáncer de ovario entre enero de 2004 y diciembre de 2014, en el Servicio de Ginecología del Hospital Alemán de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se incluyeron pacientes a las que se les realizó exenteración posterior modificada durante la cirugía primaria en estadios IIb, III, IV y en cirugía del intervalo, y se evaluaron la frecuencia y las complicaciones posoperatorias dentro de los 30 días posteriores a la cirugía. Las pacientes fueron intervenidas exclusivamente por médicos del servicio de Ginecología del Hospital Alemán. La información se obtuvo del registro informatizado de historia clínica de la institución.

RESULTADOS

Se analizaron 168 pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario, con una edad promedio de 60 años (28-90). En 128 casos se realizó citorreducción primaria y en 40, cirugías del intervalo. Se realizó EPM en 65 (38,7%), 44 (34,3%) en la cirugía primaria y 21 (52,2%), en cirugía del intervalo. En los 44 casos de cirugía primaria, 36 fueron estadio III-IV y 8, estadios IIb (Tabla I). Se logró citorreducción óptima (residuo tumoral menor a 1 cm) en 61 (93,8%) y de estas, fue completa en 49 (75%) pacientes. Como parte de la citorreducción, todas las pacientes tuvieron además otros procedimientos para lograrla.

Cirugía	Exenteración posterior (%)	Total
Citorreducción primaria (IIb, III-IV)	44 (34,3%)	128
Cirugía del intervalo	21 (52%)	40
Total	65 (38,7%)	168

En todas se realizó preparación intestinal con laxante hiperosmótico salino y profilaxis

intra y posoperatoria con heparina de bajo peso molecular.

En todos los casos se realizó anastomosis término-terminal con sutura mecánica circular y solamente en 2 (3%) se efectuó ileostomía de protección por resección ultrabaja a menos de 6 cm del margen anal y se efectuó plástica de ileostomía a los 30 días de realizada. Una de ellas requirió reinternación por deshidratación relacionada además con enterectomía (síndrome de intestino corto). No se presentaron fistulas ni dehiscencias de anastomosis. En ningún caso fue necesaria la realización de colostomía. Todas las pacientes recibieron quimioterapia basada en platino y desde 2006, se les aplicó quimioterapia intraperitoneal a quienes tuvieron citorreducción completa u óptima durante la cirugía primaria.

El tipo histológico más frecuente fue seroso papilar en 53 casos (81,5%) y el resto, en-

dometrioide, células claras y mucinoso. Las demás variables de estudio se describen en la Tabla II. Aquellas pacientes en las cuales se efectuó EPM durante la citorreducción primaria vs. cirugía del intervalo tuvieron mayor estadía (3 días vs. 1 día) en unidad de cuidados intensivos durante el posoperatorio, debido al mayor esfuerzo quirúrgico para lograr citorreducción completa.

Dentro de las complicaciones durante la exenteración posterior, observamos el 20% asociadas a esta (íleo prolongado, tenesmo o sensación de evacuación incompleta, incontinencia rectal, hemorragia, disfunción vesical y absceso retroanastomosis) y el 20% comunes a la cirugía pelviana (infecciones, alteraciones tromboembolias, cardiopulmonares).

Dos pacientes fallecieron en el posoperatorio; ambas habían sido sometidas a resecciones multiorgánicas (Tabla III).

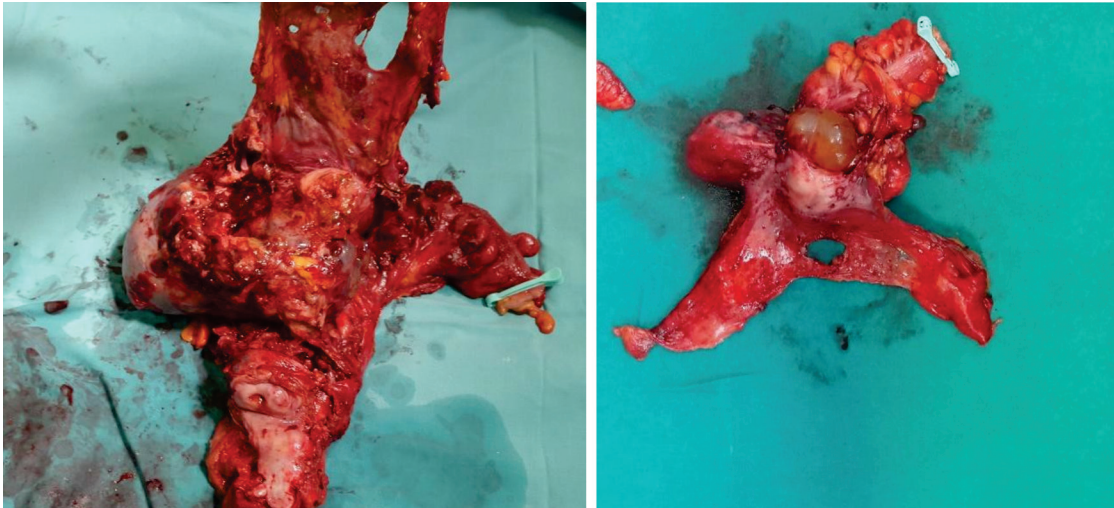
Tabla II.

Variable	Número (%)
Edad (años)	60 (28-90)
Ca 125	932 (10-10752)
Tiempo quirúrgico (min.)	211 (99-690)
Estadía hospitalaria (días)	9 (4-31)
Tipo histológico	53 (81,5%)
Seroso	6 (9,2%)
Endometrioide	5 (7,7%)
Células claras	1 (1,6%)
Mucinoso	
Grado tumoral	-
I	7 (10,8%)
II	58 (89,2%)
III	
Residuo tumoral	49 (75,5%)
Completa	12 (18,4%)
Óptima	
Subóptima	4 (6,1%)
Requirió cirugía del abdomen superior	
Sí	16 (24,6%)
No	49 (75,4%)

Tabla III.

Complicaciones	Número (%)
Asociadas a la EPM	4 (6,1%)
Íleo prolongado	4 (6,1%)
Tenesmo o sensación de evacuación incompleta	2 (3%)
Hemorragia (anemia)	1 (1,5%)
Absceso retroanastomosis	1 (1,5%)
Incontinencia rectal parcial	1 (1,5%)
Disfunción vesical	1 (1,5%)
Infecciones de pared abdominal	8 (12,3%)
Trombosis venosa profunda	2 (3%)
Tromboembolismo pulmonar	1 (1,5%)
Muerte	2 (3%)

Fotos 1 y 2. Exenteración posterior modificada con resección ultrabaja.
Exenteración posterior modificada más desperitonización pelviana.



Fotos 3 y 4. Exenteración posterior posneoadyuvancia. Exenteración posterior posneoadyuvancia.



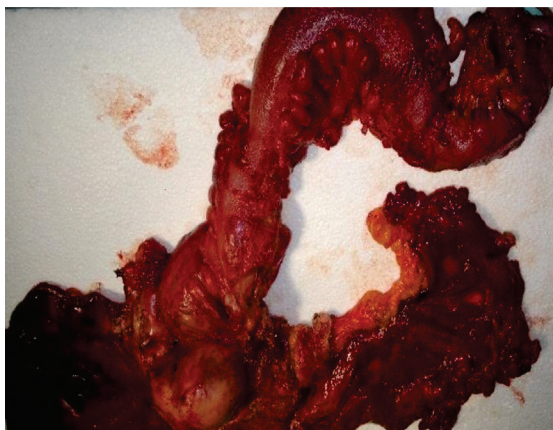
Fotos 5 y 6. Exenteración posterior sin útero.



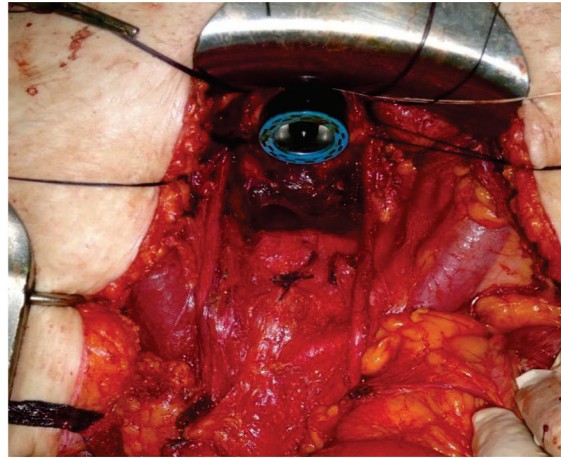
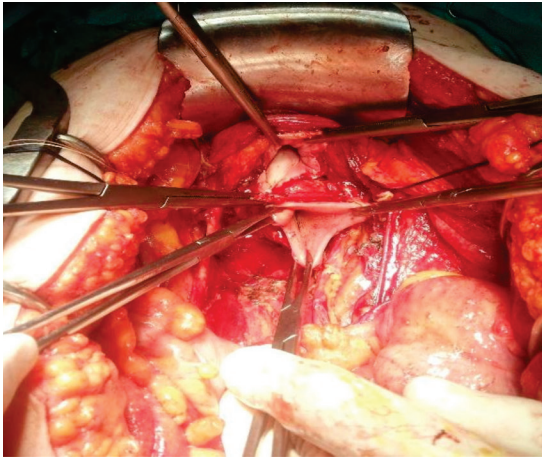
Fotos 7 y 8. Exenteración posterior en bloque en estadio IIb.
Exenteración posterior con gran carga tumoral.



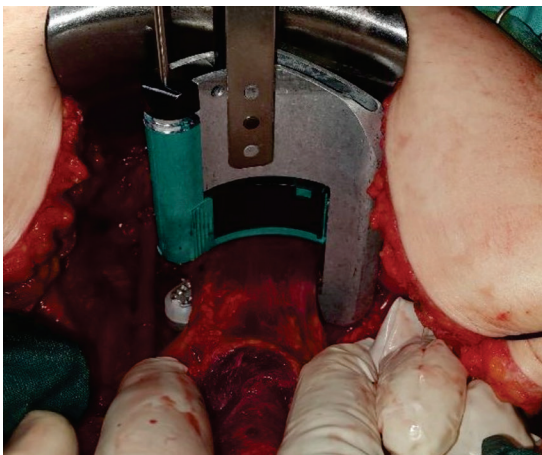
Fotos 9 y 10. Exenteración posterior y hemicolectomía izquierda. Ileostomía de protección en exenteración con resección ultrabaja de recto.



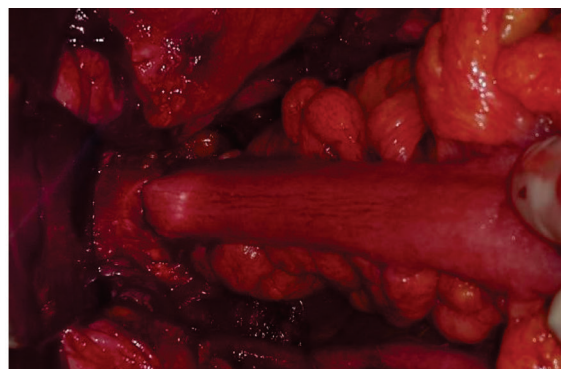
Fotos 11 y 12. Visualización de luz de recto y vagina luego de remover útero y rectosigma. Ingreso por ano con sutura mecánica circular.



Fotos 13 y 14. Exéresis del tumor luego de resección con sutura. Resección del recto con sutura lineal.



Fotos 15 y 16. Anastomosis término-terminal con sutura circular del tumor con sutura lineal. Anastomosis término-terminal luego de resección con exéresis del tumor con bisturí.



DISCUSIÓN

La cirugía de citorreducción la propuso Meigs¹⁴ en 1935; estableció que debía removerse la mayor cantidad de tumor para mejorar el efecto posoperatorio de la radioterapia. En 1968, Munnell reporta que los esfuerzos quirúrgicos máximos influían en la supervivencia¹⁵, mientras que en 1975, Griffiths estudia 102 pacientes con carcinoma de ovario estadios II-III y describe una relación inversamente proporcional entre el residuo tumoral y la supervivencia; esta empeoraba si el tamaño del residuo tumoral era mayor a 1,5 cm¹⁶. En 1992-1994, Hoskins, en dos ensayos del GOG, 52 y 97, comparó la quimioterapia adyuvante con cisplatino y ciclofosfamida en pacientes con estadios III y con enfermedad residual menor a 1 cm (GOG 52) o mayor a 1 cm (GOG 97) luego de la citorreducción primaria. La supervivencia fue superior en pacientes sin enfermedad visible, comparada con la de aquellas con enfermedad residual menor a 2 cm y, además, se halló este beneficio si se comparaba enfermedad residual menor a 2 cm con la de aquellas mayores a 2 cm^{3,7}. En la actualidad, los mejores resultados en términos de supervivencia se logran en aquellas pacientes en donde la citorreducción es completa y se les aplica adyuvancia con quimioterapia intraperitoneal¹². Si bien se pueden realizar múltiples procedimientos durante el proceso de citorreducción, uno de ellos es la resección anterior de rectosigma en bloque con útero y peritoneo pelviano por encima de los músculos elevadores del ano.

En 1950, Appleby notifica la necesidad de escisión tumoral en bloque de los órganos adyacentes en los casos de adhesión en cáncer de próstata¹⁷. Hudson y Chir, en 1973, denominan "ooforectomía radical" al abordaje retroperitoneal para la resección en bloque en cáncer de ovario¹⁸ y luego Berek, en 1984, reporta la necesidad de resección anterior de rectosigma con posterior anastomosis término-terminal, para facilitar la exéresis de tumores ginecológicos malignos en donde de 72 pacientes a las que se les prac-

ticó dicha cirugía, el 48,6% tenía cáncer de ovario y en el 25%, realiza colostomía con posterior anastomosis término-terminal¹⁹. En 1989, Sonnendecker publica los resultados de resección en 20 pacientes sin colostomía de protección en los que no reporta dehiscencia de herida y solo una fístula rectovaginal²⁰. Einsenkop, en 1991, publica la resección de rectosigma en bloque con útero, peritoneo pelviano o no, por encima de los músculos supraelevadores y promueve la denominación de "exenteración posterior modificada". Posteriormente, se publican numerosas experiencias que reflejan la frecuencia, seguridad, eficacia del procedimiento y el bajo porcentaje de complicaciones²¹⁻²⁹. Revaux, en 2012, compara la morbilidad y supervivencia de la exenteración posterior modificada durante la cirugía primaria o del intervalo y muestra mayor supervivencia en aquellas pacientes donde se realiza durante el primer acto quirúrgico (49,4 vs. 27,1 meses), sin encontrar diferencias en complicaciones digestivas o extradigestivas³⁰. Recientemente, Chang y Bristow publican los detalles quirúrgicos para resección en bloque de rectosigma, peritoneo pelviano, útero y anexos³¹.

Una de las características de la exenteración posterior en cáncer de ovario es que se realiza en un terreno, a diferencia del cuello uterino, en donde los tejidos no estuvieron irradiados, lo que podría explicar la baja tasa de complicaciones con el procedimiento y su factibilidad.

CONCLUSIÓN

En nuestro centro, la exenteración posterior modificada se realizó como parte de la cirugía de citorreducción por carcinoma de ovario en el 38,7% de las pacientes de la casuística evaluada. Este procedimiento permitió una tasa de citorreducción óptima o completa en el 93,8% de los casos, con un bajo porcentaje (20%) de complicaciones asociadas a la EPM, lo que sugiere que esta no debería representar un impedimento para lograr la citorreducción, sino un procedimiento de rutina.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2012 (IARC). Section of Cancer Surveillance, 19/4/2015.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics 2014. *Cancer J* 2014; 64:9-29.
3. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF y cols. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974-9.
4. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE y cols. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21(17):3194-3200.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1248-59.
6. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1989; 7:457-65.
7. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1992; 47:167-71.
8. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Tolle R, Williams SD, Young JA y cols. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335:1950-5.
9. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke Pearson D, Burger RA y cols. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecology Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194-3200.
10. Aletti G, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO y cols. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 107:77-85.
11. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang L, Huh J, Abu Rustum NR, Sonoda Y y cols. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103:559-564.
12. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, Monk BJ, Chan JK. Long-Term Survival Advantage and Prognostic Factors Associated With Intraperitoneal Chemotherapy Treatment in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* doi: 10.1200/JCO.2014.60.2797
13. Eisenkop SM, Nalick RH, Teng NN. Modified posterior exenteration for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1991 Nov; 78(5 Pt 1):879-85.
14. Meigs JV. Tumors of the female pelvic organs. New York: McMillan. 1935.
15. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol* 1968 Mar 15; 100(6):790-805.
16. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1978; 42:131-6.
17. Appleby LH. Proctocystectomy. The management of colostomy with ureteral transplants. *Am J Surg* 1950; 79:57-6.
18. Hudson CN, Chir M. Surgical treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1973; 1:370-378.
19. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD. Rectosigmoid colectomy and reanastomosis to facilitate resection of primary and recurrent gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 1984 Nov; 64(5):715-20.
20. Sonnendecker EW, Beale PG. Rectosigmoid resection without colostomy during primary cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. *Int Surg* 1989 Jan-Mar; 74(1):10-12.
21. Bridges JE, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. En bloc resection of epithelial ovarian tumors with concomitant rectosigmoid colectomy: the KEMH experience. *Int J Gynecol Cancer* 1993 Jul; 3(4):199-202.
22. Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De G, Giorda G, Visentin MC, Carbone A. Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000 Jan 15; 88(2):389-97.
23. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC, Ward BG, Crandon AJ. Safe-

- ty and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001 Oct; 83(1):115-20.
24. Clayton RD, Obermair A, Hammond IG, Leung YC, McCartney AJ. The Western Australian experience of the use of en bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. *Gynecol Oncol* 2002 Jan; 84(1):53-7.
 25. Bristow RE, del Carmen MG, Kaufman HS, Montz FJ. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003 Oct; 197(4):565-74.
 26. Bedirli A, Menten BB, Onan A, Kerem M, Pala MI, Sakrak O, Oguz M. Colorectal intervention as part of surgery for patients with gynaecological malignancy. *Colorectal Dis* 2005 May; 7(3):228-31.
 27. Mourton SM, Temple LK, Abu Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, Barakat RR, Chi DS. Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 Dec; 99(3):608-14. Epub 2005 Sep 8.
 28. Houvenaeghel G, Gutowski M, Buttarelli M, Cuise-nier J, Narducci F, Dalle C, Ferron G, Morice P, Meeus P, Stockle E, Bannier M, Lambaudie E, Rouanet P, Fraisse J, Leblanc E, Dauplat J, Querleu D, Martel P, Castaigne D. Modified posterior pelvic exenteration for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009 Jul; 19(5):968-73.
 29. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, Landoni F, Bocciolone L, Aletti GD, Maggioni A. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol* 2012 Aug; 126(2):220-3.
 30. Revaux A, Rouzier R, Ballester M, Selle F, Darai E, Chéreau E. Comparison of morbidity and survival between primary and interval cytoreductive surgery in patients after modified posterior pelvic exenteration for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012 Oct; 22(8):1349-54.
 31. Chang SJ, Bristow RE. Surgical technique of en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2015 Apr; 26(2):155.



Triaje en el screening molecular del cáncer de cuello uterino: diferentes opciones, nuevas oportunidades

AGUSTÍN APÁS PÉREZ DE NUCCI¹
DIEGO HABICH²

1. Médico de planta, Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán

2. Jefe de Sección Ginecología Oncológica, Servicio de Ginecología, Hospital Alemán, Buenos Aires

E-mail: agustinapas@gmail.com

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es hoy una patología centinela en términos de desigualdad, por su abrumadora carga sobre países de bajos ingresos. Su prevención se vale del conocimiento de la oncogénesis viral y la detección y tratamiento oportuno de la neoplasia intraepitelial. La investigación acerca de test moleculares para detección del virus del papiloma humano en el contexto de *screening* y diagnóstico permitió establecer importantes argumentos a favor de la aplicación de estos en el tamizaje primario. De todas maneras, los mencionados test presentan una menor especificidad para detección de lesiones del alto grado en relación con la citología, lo que impacta negativamente en su rendimiento. Por esto, son necesarios métodos que permitan determinar cuáles de las pacientes positivas en el tamizaje merecen un test diagnóstico sin elevar innecesariamente el número de colposcopías, el triaje. Existen diferentes estrategias, todas con excelentes rendimientos, por lo que para la selección de cada una deben tenerse en cuenta ciertos parámetros que pueden variar entre países. La citología es hoy el método más estudiado, pero otros test y sus combinaciones pueden ocupar un rol importante. La inclusión de la estrategia de autotoma, como así también el éxito de las estrategias integrales de prevención, pueden también impactar en la elección de la estrategia de triaje. La mayor evidencia y conocimiento al respecto permitirá a los países tomar decisiones adaptadas para el tamizaje poblacional.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una patología que se desarrolla a través de varios pasos intermedios y su prevención se vale de este conocimiento por medio de la detección oportuna de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y su tratamiento¹.

El *screening* poblacional basado en citología ha logrado un importante éxito en países de grandes ingresos, pero virtualmente no impactó en aquellos de bajos ingresos. Como

consecuencia, el CCU es hoy una patología centinela respecto de desigualdad, siendo claramente más frecuente en países de bajos ingresos^{2,3}.

El descubrimiento del virus del papiloma humano (VPH) como una causa necesaria para el desarrollo de CCU, los estudios subsiguientes que evaluaron la vacunación contra VPH y los que sentaron las bases para el *screening* molecular de esta patología se encuentran dentro de los mejores ejemplos existentes de la investigación multi e interdisciplinaria en relación con las causas y la prevención del cáncer³.

Sobre la base de una clara comprensión acerca de la patogénesis molecular por medio de la cual el VPH contribuye a la transformación neoplásica de las células epiteliales cervicales, se han desarrollado numerosos test moleculares para *screening* y diagnóstico. Independientemente del test utilizado, la eficacia de un programa de tamizaje depende de varios factores y dentro de ellos, la cobertura de la población objetivo es quizá el más importante, ya que incrementar la participación es la manera más sencilla de mejorar la efectividad de un programa poblacional. Como ejemplo, podemos citar cómo en Holanda el riesgo vital de padecer CCU en población sin tamizaje cayó del 2,9 al 0,4 luego de la implementación del *screening* organizado para esta patología^{4,5}.

Todos estos conocimientos han estimulado, entre otras cosas, la aplicación como herramienta preventiva de los test moleculares de ácido desoxirribonucleico de VPH de alto riesgo, los cuales han sido propuestos tanto solos o combinados con la citología con el objetivo de mejorar el rendimiento de los programas de prevención del CCU existentes y el desarrollo de nuevos programas. Los grandes estudios aleatorizados diseñados durante los últimos 15 años con el objetivo de evaluar el rendimiento de los test de VPH han brindado importantes argumentos a favor de su implementación como herramienta de tamizaje primario. Entre sus virtudes, las mencionadas pruebas de VPH que corresponden a los test de captura híbrida de segunda generación (CH2) han demostrado proporcionar una protección superior contra

lesiones cervicales precancerosas en comparación con la citología, ya que detecta alrededor del 30% más de lesiones de CIN 2+ y el 20% de lesiones de CIN3+ en mujeres de más de 30 años de edad. También debemos destacar la evidencia que demuestra cómo estas pruebas moleculares logran una detección precoz de lesiones de alto grado (HSIL) persistentes en comparación con la citología. Por otro lado, el test de VPH ocupa un lugar preferencial como herramienta de tamizaje por su refinada capacidad de descartar patología (elevado valor predictivo negativo), esto es, mujeres que son negativas para el factor casual, VPH, están en promedio varios años lejos del desarrollo de una patología invasora. Todo esto remarca el excelente desempeño de estos test en seleccionar población sobre la base de su riesgo real, lo que permite de este modo la realización de una menor cantidad de episodios de tamizaje durante la vida en población general de bajo riesgo^{4,6,7}.

De todas maneras, la principal limitación del test de VPH como test primario es una menor especificidad para lesiones de HSIL en comparación con la citología, diferencia que ronda entre el 2-5%. Esto aparentemente depende del hecho de que la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y regresan espontáneamente, además de tener una elevada prevalencia en la población general, especialmente cuanto menor es la edad de la cohorte estudiada. Las infecciones transitorias no pueden ser distinguidas de las infecciones persistentes y/o clínicamente relevantes por estos test. Esta diferencia de especificidad puede traducirse en un aumento del número de test de seguimiento (colposcopia y biopsia), distrés psicológico y eventualmente, sobretratamientos^{5,8}.

Para ser más claros, desde el punto de vista clínico, los test de VPH son solo útiles cuando ese resultado positivo termina siendo informativo acerca de la presencia o ausencia de lesiones de CIN2+, lo que se denomina sensibilidad y especificidad clínica⁶.

En este punto y comprendiendo el importantísimo rol a nivel poblacional que cumple este test cuando es negativo, el desafío en su aplicación, como el de cualquier otro test de

tamizaje, es el del manejo de las mujeres con resultado positivo, comprendiendo que la mayoría de ellas, cerca del 80 a 90%, no tendrá patología concurrente, esto es CIN 2+. Pero aquellas pacientes con test positivo tienen, aun con una citología negativa, un no despreciable riesgo de CIN3+ (5,2%), el cual es lo suficientemente elevado para no permitir que la paciente pase a la siguiente ronda de tamizaje recién a los 3 a 5 años, pero muy bajo como para justificar un test diagnóstico inmediato, en este caso la colposcopia^{6,7,9-11}.

En línea con esto, recientemente las Guías de consenso de los Estados Unidos han desarrollado recomendaciones de manejo basadas en las comparaciones de riesgo para CIN 3 o CCU, incluido el adenocarcinoma; están desarrolladas bajo la premisa "*same risk-same management*" (igual riesgo-igual manejo). Para estos autores, un test positivo con citología negativa confiere a la paciente un riesgo no lo suficientemente importante como para justificar una colposcopia, mientras que la combinación de este resultado con cualquier evidencia citológica de VPH justifica una colposcopia inmediata. Esto debe ser sumado al hecho de que referir a colposcopia a todas las mujeres con test de VPH positivo duplicaría el número de procedimientos colposcópicos a nivel poblacional y muchas de estas pacientes no tendrán lesiones colposcópicas evidentes. Esto se traduciría en un elevado número de colposcopias necesarias para encontrar un caso de lesión precancerosa, o sea, clínicamente relevante^{7,12,13}.

Por este motivo, son necesarios métodos o estrategias que combinen pruebas y permitan finalmente seleccionar, dentro del universo de pacientes con test de VPH positivo, a aquellas con mayor probabilidad de tener una lesión precancerosa colposcópicamente detectable y por esto requerir un procedimiento diagnóstico inmediato⁴.

Este punto toma mayor relevancia a medida que el desarrollo y la estructura sanitaria de cada país es menor, ya que menor será el número de centros, colposcopistas, anatomopatólogos y clínicos capacitados para manejar estas pacientes, que por otro lado se encontrarán entre las de mayor riesgo de tener una

lesión precancerosa o un CCU y, por lo tanto, los de mayor prioridad programática⁷.

Por todo lo anteriormente mencionado, un paso previo al diagnóstico, el triaje, es necesario para establecer el manejo más apropiado de los pacientes con tamizaje primario positivo, lo que es hoy un tema de extenso debate en la comunidad científica. Al considerar diferentes alternativas de test secundarios luego de un test primario positivo, los expertos estarán interesados en seleccionar una estrategia que preserve la elevada sensibilidad del test de VPH, maximizando sus beneficios, y que logre una reducción segura del número de colposcopias innecesarias, minimizando los daños. Existen en la literatura varias sugerencias de test y estrategias de triaje pero no existe hasta ahora un algoritmo uniforme que se haya consolidado^{3,6,14}.

Opciones de triaje

Un triaje positivo identifica a un subgrupo de la población positiva para el test de *screening* que deberá ser derivado a la prueba diagnóstica, en este caso la colposcopia por su particular riesgo de tener patología. Por el contrario, las pacientes con un test de triaje negativo presentan un riesgo de tener enfermedad inferior al necesario como para ser sometidas al test diagnóstico, pero superior al de la población negativa para el *screening*, lo que hace necesario establecer un manejo diferente al de las pacientes con *screening* negativo. Los niveles absolutos de riesgo y las diferencias de riesgo entre las poblaciones positivas y negativas permiten determinar los diferentes manejos. Por lo tanto, la estrategia de triaje está destinada a hacer la distinción entre una población de mujeres VPH+ de alto riesgo y una de bajo riesgo. Existen una variedad de parámetros que deben ser tomados en cuenta al momento de decidir una estrategia de triaje y que mencionaremos más adelante^{7,15,16}.

El rendimiento del método de triaje tiene un impacto notorio ya que aquellos métodos o estrategias de mayor sensibilidad en general serán menos específicos, con la consecuente mayor tasa de falsos positivos, lo que se tra-

duce en mayor derivación a colposcopia y sobrecarga al sistema de salud. Por el contrario, aquellos con elevada especificidad tendrán menor sensibilidad y así mayor cantidad de falsos negativos. Por esto cada estrategia de triaje tendrá ventajas o desventajas particulares en términos de rendimiento y aplicabilidad⁷.

Tanto la precisión transversal como la longitudinal de un test son relevantes. Por ejemplo, el riesgo longitudinal de la subpoblación triaje negativa (1-valor predictivo negativo, VPN), establece cuál es el intervalo hasta donde puede extenderse el próximo control con seguridad para estas pacientes. Por el contrario, la sensibilidad transversal tiene un rol importante también en el contexto del intervalo de retesteo por el hecho de que nos permite pensar en la detección de lesiones prevalentes y eventualmente persistentes, lo que se hace particularmente importante en el contexto de una primera ronda de *screening*^{16,17}.

En este punto es importante hacer una distinción entre un test y una estrategia de triaje, ya que un test puede ser utilizado una sola vez o de manera repetida a intervalos determinados, como así también una combinación de pruebas pueden ser aplicadas de manera simultánea o no, configurando de este modo una estrategia. Solamente para tener como ejemplo, una estrategia de triaje citológico inicial puede variar su rendimiento dependiendo del test utilizado el siguiente control, por ejemplo, la cohorte holandesa del estudio POBASCAM realizó citología a los 12 meses en pacientes con citología de triaje negativo y obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 37,5%, mientras que una subevaluación de la cohorte sueca de SWEDESCREEN realizó al año test de VPH en su población y obtuvo un menor VPP (22%)^{1,6,14,18}.

Dentro de los test de triaje estudiados hasta el momento mencionaremos los siguientes (Tabla I)

Tabla I. Opciones de triaje para mujeres VPH + en screening para CCU. Modificado de: Wentzensen N. Triaje of HPV-positive women in cervical cancer screening. Lancet Oncol 2013 Feb; 14(2):107-9.

Estrategia de triaje	Tasa de derivación a colposcopia (%)	Sensibilidad para CIN3+ (%)	Riesgo basal de CIN3+ en test positivos (%)
Estudio ATHENA¹⁹			
Colposcopia inmediata	100		7,2
Citología ASC-US+	27	53	14,1
Genotipificación VPH16/18	28	60	15,5
Citología ASC-US + o VPH 16/18	45	78	12,6
Estudio NTCC²⁰			
Colposcopia inmediata	100		3,7
Tinción morfológica para P16	42	91	7,7

Citología

La aplicación de la citología como test de triaje y, de alguna manera, su reposicionamiento o jerarquización ofrece muchas ventajas, como veremos más adelante, pero particularmente una que es ineludible, existe en general una gran red ya montada de diagnóstico citológico entre los diferentes países por su histórico rol en el *screening*. Esto ofrece la

ventaja de aprovechar la capacidad instalada, tanto física como humana, solo debiendo enfrentar el desafío de adaptar el recurso a su nuevo formato o rol. Por otro lado, es hasta el momento el test que cuenta con el mayor soporte en términos de evidencia y acuerdo entre especialistas (Tabla II)¹⁷.

Tabla II. Sensibilidad transversal o inmediata y tasas de derivación a colposcopia de las principales publicaciones sobre triaje citológico. Modificado de: Bergeron C y cols. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2015 Jan 7; 107(2).

Estudio	Sensibilidad inmediata		Tasa de derivación inmediata a colposcopia (%)
	CIN2+ (%)	CIN3+ (%)	
ATHENA	52,6	52,8	2,7
CCCaST	59,9	ND	1,1
Swedescreen	69,9	72,9	1,7
POBASCAM	74,3	74,5	1,7
NTCC Phase 1	76,8	82,7	3,2
ARTISTIC	92,4	95,6	6,4

Claramente, la elevada especificidad de la citología impacta positivamente en la especificidad de la estrategia e implica una menor necesidad de colposcopia y de pruebas de seguimiento tanto en términos transversales como longitudinales. La elección de la citología es preferible, especialmente en poblaciones con baja prevalencia de VPH, lo que de alguna manera no impactará negativamente en los valores predictivos y no aumentará el número de derivaciones a diagnóstico⁵.

Como ya se mencionó, el uso secuencial de ambas pruebas aparentemente maximizaría las propiedades de ambas pruebas, además de preservar una fuerza de trabajo existente y entrenada que deberá abocarse a revisar muestras de una población artificialmente enriquecida por ser VPH positiva en un rango de edad determinado. Por otro lado, disminuirá la carga global de diagnóstico citológico de los centros con una mayor prevalencia de lesiones, lo cual rondará finalmente en una más provechosa y desafiante experiencia diagnóstica en los laboratorios³.

La evidencia a favor de la aplicación de la citología es realmente muy importante. Una serie de estudios aleatorizados y controlados provenientes de Finlandia y Canadá muestran que en población mayor a 30 años de edad, su aplicación como test de triaje brinda –en comparación con el tamizaje citológico convencional (herramienta de tamizaje primario)– una mejor sensibilidad y al menos una

especificidad casi tan alta como la de este, lo que de modo combinado se traduce en una reducción significativa del número de test adicionales²¹⁻²⁵.

Una importante publicación holandesa que comparó diferentes estrategias de triaje en el contexto de un programa de *screening* poblacional organizado posicionó a la citología como el test de elección y sostiene que su repetición a los 12 meses para población inicialmente negativa para el triaje se traduce en un VPP para CIN 3+ del 37,5% (95%CI 32,6-42,6), VPN del 99,3% (95%CI 89,1-99,8) y la menor tasa de derivación colposcópica. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por un subestudio del estudio POBASCAM, otro importante desarrollo del grupo holandés^{1,5,14,26}.

El estudio ATHENA demostró también que la mejor estrategia de triaje es la aplicación de la citología pero en este caso con el uso del test de detección de 14 tipos de VPH de alto riesgo más genotipificación de VPH 16 y 18, lo que dio como resultado una sensibilidad global para CIN3+ de 72,2% (95%CI 66,4-77,4) y un VPP del 13,9% (95%CI 12,8-15,0)^{6,19,27}.

Los análisis de costo-efectividad también respaldan su aplicación en poblaciones de 32 años y más en combinación con mayores intervalos entre rondas de *screening*²⁸.

Si bien la evidencia a favor de la citología es muy importante, existen algunos problemas potenciales alrededor de esta. Uno es su na-

turalidad subjetiva y potencialmente cuánto de esta "subjetividad" puede impactar en el resultado en el contexto de un paciente VPH+, lo que todavía es desconocido con precisión. Incluso, algunos investigadores afirman que su naturaleza subjetiva hace que la citología no sea completamente compatible con las ventajas del test molecular en términos de reproducibilidad, calidad y flexibilidad de la muestra, esto último limitando su aplicación en el contexto de muestras autotomadas por la paciente, lo que trataremos más adelante. Otro problema potencial es la incertidumbre acerca de si su rendimiento en el triaje se verá afectado en el contexto de población vacunada^{5,27}.

Citología en base líquida

La histórica comparación entre la estrategia convencional y esta modalidad, demostró en general que en el contexto del tamizaje primario, no hay diferencias de rendimiento en términos de detección de lesiones premalignas. De todas maneras, la ubicación de la citología en un nuevo rol plantea eventualmente la necesidad de reeditar esta comparación dada la evidencia a favor de una mayor adecuación de los especímenes evidenciada por la citología en base líquida, como así también alguna evidencia preliminar que afirma rendimientos diferenciales entre ambas modalidades en el contexto de triaje^{5,13,29,30}.

Esta modalidad ofrece además algunas ventajas particulares respecto de la citología convencional. Una de ellas es el hecho de la disponibilidad de material residual para la preparación de otros test adicionales de triaje o incluso de tamizaje. O sea, no solo podemos hacer otros test dentro de una estrategia de triaje, sino que la muestra tomada para base líquida soporta tanto la realización de test molecular de VPH como de citología, mientras que por el contrario, la evidencia existente acerca de la realización de citologías en las muestras de test moleculares ha arrojado resultados desalentadores hasta ahora. De este modo, la paciente podría con una sola muestra realizar el tamizaje y en caso de ser necesario el triaje, incluso existe la posibilidad de realizar posteriormente, según necesidad, test adicionales, como por ejemplo, biomarcadores para CCU^{5,32}.

Por lo tanto, en el contexto de un programa organizado y con centralización de muestras, la citología en base líquida podría simplificar la logística del tamizaje.

MÉTODOS VISUALES

Si bien pensar en utilizar métodos visuales como estrategia de triaje en el contexto del *screening* molecular parecería anacrónico en vista de lo avanzado de la estrategia molecular, la necesidad de adaptar las opciones a diferentes contextos y realidades plantea la necesidad de considerar algunas estrategias simplificadas para encontrar y tratar pacientes tal como lo plantea dentro de sus opciones el manual de estrategias de *screening* recientemente publicado por la Organización Mundial de la Salud³³.

Claramente, los métodos visuales de triaje ofrecen la ventaja de poder ser realizados en el mismo día o en una visita subsiguiente permitiendo en esta una intervención terapéutica (diagnóstico y tratamiento o *single visit*). Por esto mismo, los métodos visuales y en especial la inspección visual con ácido acético (VIA) han sido sugeridos como métodos de triaje en contextos de bajos recursos. De todos modos, una revisión de los criterios utilizados para diagnóstico deberían ser considerados cuando este se aplique en el contexto molecular^{7,33-35}.

Genotipificación

Las estrategias de triaje inmediatas o directas siempre son atractivas por el problema de pérdida de seguimiento de pacientes en el contexto poblacional. La evidencia acerca del rol preponderante de los tipos 16 y 18 en la carga de CCU en el mundo y de un riesgo acumulado de CIN3 a 10 años que varía entre el 10 al 20% en pacientes positivas para estos serotipos, sumado a la potencial detección de adenocarcinomas que no son bien detectados por la citología, ha abierto el camino para varios estudios que evaluaron el rol de la genotipificación en el contexto del triaje de pacientes VPH+^{6,13}.

La mayor carga de evidencia a favor del uso de la genotipificación en el triaje de pacientes

VPH+ proviene del importante estudio ATHE-NA, en el que diferentes opciones de triaje fueron comparadas incluyendo la citología y genotipificación. Los datos del estudio demostraron que con la obtención de una sola muestra, la detección de VPH 16, o VPH 16-18 combinados como triaje ofrece una sensibilidad para CIN3 equivalente a un pap ASCUS+, 50,4%, 59,5% y 52,8%, respectivamente¹⁹.

Incluso, la combinación de esta estrategia con la citología como un test reflejo, permitiría establecer el manejo e intervalo de seguimiento para pacientes con citología negativa, garantizando un manejo más agresivo para pacientes positivas para VPH 16/18 (colposcopia inmediata) y menos agresivo para las negativas (seguimiento en la siguiente ronda de *screening*, o retesteo a un intervalo menor). De todos modos, el balance riesgo-beneficio de la citología *versus* la genotipificación debe aún determinarse^{5,34,35}.

Incluso y en línea con esto, las últimas guías de consenso americanas que sugieren la aplicación del test de VPH como estrategia primaria, denominadas guías clínicas interinas, recomiendan la derivación a colposcopia para mujeres positivas para VPH 16 o 18 de manera inmediata. Las presentes recomendaciones también cuentan con el soporte de la aplicación en vida real de la genotipificación en la gran cohorte proveniente del KPNC (*Kaiser Permanent Northern California*)^{12,13}.

Esta evidencia sugiere que la genotipificación ofrecería mejor estratificación de riesgo entre las mujeres VPH+ que la citología. La información acerca de incluir en la genotipificación otros serotipos de VPH es aún conflictiva, ya que evidencia de cohortes americanas hace pensar que no tendrá impacto clínico, mientras que reportes de una cohorte danesa sugiere que los tipos 31 y 33 tendrían un riesgo absoluto de progresar a CCU similar al demostrado por el tipo 18^{18,35-39}.

Es interesante mencionar que otra potencial aplicación de la estrategia de genotipificación surgirá luego de evaluar la aplicación y el rendimiento de estos test en el contexto de autotoma, como se mencionará más adelante.

Biomarcadores

El p16 es un marcador de la actividad oncogénica del VPH que no depende del serotipo viral y que indica estadios iniciales de transformación oncogénica. La aplicación del test de p16 requiere la preparación de una muestra citológica y evaluación microscópica aplicando criterios morfológicos^{16,40}.

La detección de su sobreexpresión es señalada como un biomarcador candidato para el triaje de pacientes VPH+ (Tabla I). Este fue inicialmente evaluado en una de las dos fases del estudio aleatorizado y controlado Italiano NTCC (*"New technologies for cervical cancer screening"*). La sensibilidad a tres años para CIN3 y CCU de las pacientes p16+ fue del 83,7% y el riesgo de CIN 3+ en la población p16+ fue del 9,7% *versus* el 1,7% en las negativas. Por esto, los autores concluyeron que el p16 sería una herramienta útil en el triaje de pacientes VPH+, al permitir que las pacientes negativas para el test puedan ser recitadas a control en 2 a 3 años manteniendo tasas de derivación a colposcopia similares a las observadas con triaje citológico (1,08; 0,96-1,21)^{20,41}.

Uno de los problemas de este test es el hecho de que en condiciones fisiológicas normales, las células escamosas metaplásicas y las endocervicales ocasionalmente muestran sobreexpresión de p16. Por este motivo, la técnica de inmunohistoquímica precisa de interpretación morfológica adicional para distinguir una lesión intraepitelial o CCU de una célula endocervical normal ocasionalmente positiva, lo que al mantener la subjetividad del diagnóstico morfológico, puede eventualmente plantear problemas similares a los de la interpretación de la citología¹⁶.

En este contexto, un nuevo test basado en la tinción dual para p16 y Ki-67 ha sido desarrollado obviando la necesidad de evaluación morfológica. Se conoce que la expresión simultánea de ambos marcadores dentro de una misma célula no es posible en condiciones fisiológicas y esto podría ser utilizado como indicador de una desregulación del ciclo celular y transformación oncogénica independiente del criterio morfológico^{16,42}.

Si bien la evidencia es aún preliminar, algunos estudios sugieren un rendimiento similar que para la técnica de p16 sola. En cambio, otros demuestran que la especificidad para la detección de CIN 2+ fue sustancialmente mejor que para p16 sola. Incluso el estudio europeo PALMS evaluó su rendimiento en el *screening* y demostró una sensibilidad para CIN2+ del 86,7% que fue significativamente superior a la citología (68,5%) con idénticas especificidades (95,2 vs. 95,4%). La combinación de este test con un detector automatizado es un desarrollo futuro bastante prometedor^{5,43}.

La sensibilidad longitudinal a 3 años de la tinción dual para CIN3 fue del 73,3% (95%CI 44,9-92,2%) y del 68,8% (95%CI 53,7-81,3%) para CIN2. Los valores de especificidad fueron del 70,0% (95%CI 65,2-74,6%) para CIN3+ y del 72,8% (95%CI 67,9-77,3%) para CIN2+⁴.

Estos hallazgos son particularmente interesantes en el contexto de programas con escasa disponibilidad de citólogos entrenados como para asegurar el triaje citológico a nivel poblacional, ya que entrenar correctamente para el diagnóstico citológico requeriría mucho tiempo y representaría un costo muy elevado mientras que entrenar un *staff* en la interpretación de la tinción dual sería más simple y rápido. Incluso algunos investigadores proponen el presente estudio como una herramienta aplicable en programas menos eficientes permitiendo, por ejemplo, la detección de CIN de alto grado en la primera ronda de *screening* o también como una herramienta de triaje secundario o adicional en pacientes con VPH+ y citología negativa y así minimizando el riesgo de pérdidas de seguimiento^{4,42}.

El valor potencial de este test como una herramienta de triaje efectiva en mujeres de más de 30 años y particularmente en mujeres con test de VPH+ y citología negativa, o sea, como herramienta de triaje secundario ha sido recientemente demostrado por una publicación en la que un relevante volumen de lesiones de alto grado histológico fueron posteriormente detectadas en el grupo de mujeres con citología negativa que tuvieron una tinción dual positiva, lo que fue de alrededor del 25% de casos, identificando un subgrupo que se beneficiaría de una

colposcopia inmediata a pesar de tener citología de triaje negativa, lo que minimiza modo la pérdida de pacientes por ronda^{6,44}.

Hasta ahora, estos prometedores resultados necesitan ser confirmados por estudios prospectivos ya que junto a la genotipificación aparentan ser los dos con un rol más importante en el futuro.

Otros test moleculares

Entre las opciones más novedosas y en estudio aún, mencionaremos algunas con el objetivo de completar el abanico de posibilidades que se plantean en el triaje molecular.

La detección de los genes virales E6 y E7 se considera hoy una herramienta que facilitaría la distinción entre infecciones transitorias y aquellas con mayor riesgo de progresión a cáncer. En ese contexto, los test de ácido ribonucleico (ARNm) permiten detectar la expresión de genes relacionados con el desarrollo del cáncer. Existe evidencia de que los test de VPH ARNm pueden ser clínicamente útiles por su elevada especificidad para el diagnóstico de CIN2+. De todos modos, la evidencia respecto de reproductibilidad, evaluaciones de costo-efectividad y más aún, estudios longitudinales es escasa a la fecha⁵.

Otra posibilidad es la tinción dual para MCM2/TOP2A, que se demostró, se acumulan en la célula transformada por la presencia de VPH y que se sobreexpresan en lesiones de alto grado y CCU. Esta demostró mayor especificidad relativa (2,89 [2,58-3,15]) y sensibilidad relativa (1,30 [1,20-1,41]) que el triaje *citológico*. Una importante limitación es el hecho de ser una interpretación morfológicamente dependiente al igual que p16ink4a. Es necesaria más evidencia respecto de su aplicación clínica^{5,45}.

Por último, mencionaremos los marcadores de metilación, que se ubican potencialmente como una importante herramienta al detectar hipermetilación de genes supresores de tumores relacionados con la génesis del CCU, la cual ya ha sido detectada en el contexto de lesiones precancerosas. Existe evidencia que muestra que la selección adecuada del panel de marcadores de metilación es al menos igual

en términos de discriminación de lesiones de alto grado que la citología e incluso que la citología combinada a genotipificación. Los grupos que investigan en esta línea afirman que la aplicación de esta herramienta permitiría un *screening* completo por un método molecular objetivo, no morfológico y aplicable en el contexto de autotoma. Como en el caso de los marcadores previos, resta evidencia para la validación de este test. Actualmente un gran estudio aleatorizado sobre este tema está siendo conducido en Holanda^{6,46}.

Comparación de estrategias

Como puede verse de la lectura de los párrafos anteriores, existen diferentes opciones posibles para triaje, cada una con diferentes niveles soporte de evidencia y con diferentes ventajas entre sí. Al momento de seleccionar una estrategia de triaje o de leer publicaciones que las comparan, podemos decir que en general todas las estrategias muestran excelentes rendimientos y que la elección de cada una depende claramente de una serie de elementos que deben ser balanceados. Entre ellos podemos mencionar (Tabla III).

Tabla III. Elementos para considerar al momento de analizar opciones de triaje para pacientes VPH+.	
-	El rendimiento de cada test en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos e impacto transversal y longitudinal.
-	La prevalencia de VPH del lugar de aplicación.
-	La edad de la cohorte en estudio y del grupo poblacional a elección.
-	La posibilidad de realizar pruebas combinadas (p. ej., citología y genotipificación) y/o secuencias de test (p. ej., contemplar en los análisis la visita al año del paciente <i>versus</i> un triaje en una sola visita).
-	La potencial pérdida de pacientes por rondas.
-	La tasa de derivación a colposcopia de cada estrategia: debe considerarse su valor relativo en las pacientes con triaje positivo y los valores absolutos en toda la población en <i>screening</i> , lo que variará con la prevalencia de VPH del lugar, por ejemplo. Debe balancear las capacidades del sistema existente en términos de respuestas como así de los eventuales sobrediagnósticos y sobretratamientos en casos de alta derivación colposcópica. Las cifras existentes en la literatura varían con el diseño de las publicaciones y con las diferentes estrategias de triaje. Debe ser calculada en el contexto de cada programa y estrategia.
-	El balance entre sobrediagnóstico y tratamiento <i>versus</i> pérdida potencial de pacientes por ronda de <i>screening</i> .
-	La capacidad instalada , la fuerza de trabajo existente y su rendimiento en cada zona.
-	Los recursos financieros disponibles.
-	Que la evidencia analizada provenga de programas de <i>screening</i> con base poblacional y con la aplicación de pruebas validadas.

En conjunción con todas las variables anteriores, los investigadores tienden a aplicar en las estimaciones un punto de corte de toda la estrategia en términos de VPN para CIN3,

lo que impacta directamente en la frecuencia de retesteo de las pacientes con triaje negativo, que para muchos investigadores no debe ser menor al 98% y en términos de VPP para

CIN3+, que debe ser en general superior al 20% para que el riesgo de CIN 3 luego del triaje justifique una intervención diagnóstica¹.

El triaje es posible en la forma de triaje directo luego de una prueba de VPH primaria o de triaje secuencial, con uno o más test de triaje y seguimiento. El triaje directo es en general más atractivo por el hecho de que los costos suelen ser menores y existe menos pérdida de seguimiento. De todos modos, esto debe ser analizado localmente sobre la base de la capacidad instalada de cada lugar y los eventuales cálculos en términos de VPP y sobretratamiento de la estrategia⁵.

Una reciente publicación diseñada para comparar estrategias de triaje demostró que los mejores balances en términos de seguridad de la estrategia y sobrecarga de *screening* a pacientes y al sistema fueron:

- A. Citología y genotipificación para VPH 16/18 de triaje sin repetición de test adicionales
- B. Citología de triaje con citología a los 6 meses en los negativos.
- C. Citología y genotipificación para VPH 16/18 al ingreso seguido por citología a los 6 meses

La primera estrategia resulta atractiva por la posibilidad de evitar el test de seguimiento ya que existe evidencia de pérdidas de seguimiento de entre el 20 al 40%, particularmente luego de citología normal. De todos modos y como ya se dijo, el triaje en un solo episodio generalmente presenta menor VPP y así implicaría un riesgo mayor de sobretratamiento y sobrecarga al sistema sanitario. En segundo lugar, los profesionales pueden encontrar difícil la comunicación respecto del bajo riesgo de las mujeres VPH+ pero con citología y genotipificación negativas. Por lo tanto, las estrategias de triaje directo o simplificados siempre implican un desafío en términos de capacitación de profesionales para la comunicación¹.

Por el contrario, el triaje con citología basal y una nueva citología a los 6 meses para aquellas inicialmente negativas es de más sencilla comunicación: el test de VPH se utiliza para

definir el riesgo poblacional, mientras que la citología es indicativa de la presencia de una lesión. De este modo, la citología normal al inicio y su repetición a un intervalo corto reasegura a la mujer VPH+ para retornar al tamizaje habitual. La otra ventaja de esta estrategia es en general la menor tasa de derivación a colposcopia y los mayores VPP para CIN 3+¹.

De todas maneras, no debe dejar de considerarse que el rendimiento de la citología y la pérdida de seguimiento varían entre países. La adición de la genotipificación aparenta merecer consideración en este contexto ya que es la estrategia más segura por su elevado VPN y en general implica aumentos de las tasas de derivación que probablemente no generen sobrecargas a los servicios, quedando como único tema por considerar el impacto del potencial sobretratamiento inducido por un aumento en la tasa de referencia¹.

Previo a esta publicación, dos publicaciones importantes analizaron este tema. Una de ellas concuerda en recomendar al triaje con citología inicial seguido por citología a los 12 meses. La segunda publicación proveniente de Suecia parte de mujeres en el contexto de *co-testing* y de una cohorte con un rango de edad muy estrecho (32-38 años). Esta publicación sugiere que la población con citología inicial negativa sea controlada con un test de VPH al año. Para los autores, esta estrategia demostró resultados comparables en términos de sensibilidad para CIN3+ (96,0%), pero con menor VPP (22%) que las estrategias citológicas. La aplicación de esta estrategia representaría un aumento sustancial en la tasa de derivación colposcópica y eventuales sobretratamientos^{14,18}.

Diferentes estrategias en diferentes países

Resulta en este punto importante volver a remarcar que si bien todavía no está claro cuál es la mejor estrategia de triaje para pacientes VPH+, esta es una pregunta que tiene diferentes respuestas según el ámbito donde se la haga. Si bien la citología es hoy el método más mencionado y estudiado, otros test y combinaciones de test pueden llegar a ocupar un rol importante.

El conjunto de elementos que, como ya se mencionó, deben ser tenidos en cuenta al momento de analizar estrategias, hace pensar que las diferentes posibilidades disponibles deben ser comparadas y evaluadas dentro de la misma población o sistema de atención. Decimos todo esto, por ejemplo, por el hecho de que un sistema de tamizaje organizado probablemente necesite una estrategia diferente que la de un programa oportunista, por esto la correcta evaluación de la situación de cada ámbito y de las opciones posibles es imperativa previo a la implementación⁵.

Un programa de *screening* organizado basado en invitación de participantes es muy probable que adopte intervalos de *screening* más prolongados que los programas oportunistas que suelen sufrir una mayor pérdida de seguimiento. Por otro lado, los análisis de costo-efectividad son también muy importantes como guías para modelar la implementación. Para que un programa sea efectivo, la estrategia no solo debe identificar correctamente a la población con lesiones clínicamente relevantes, sino que debe estar ampliamente disponible y a un precio razonable para cada lugar^{16,47}.

Las diferentes realidades de los países plantean el hecho de que aquellos con altos recursos estén considerando varias opciones posibles con el objetivo, muchas veces, de optimizar programas que ya dieron buenos resultados en términos de indicadores. Por el contrario, los países de menos recursos probablemente no tengan la posibilidad de sostener programas con las mismas características y complejidad. Por esto, la estrategia de *screening* completa necesita estar balanceada para lograr cumplir con las necesidades locales en términos de recursos humanos y financieros, infraestructura y capacidad, pautas sociales y aceptación de los pacientes, y finalmente, lograr la reducción deseada en el riesgo poblacional de CCU^{7,48}.

Es por ello que nuestra intención en este punto es mostrarles los análisis de tres países con realidades diferentes, los cuales adoptaron estrategias diferentes.

En primer lugar mencionaremos el ejemplo de México, país que viene desarrollando

un interesante trabajo en términos organizativos y con realidades similares a las de muchos países de América Latina. En una reciente publicación del equipo de Beal y cols., los investigadores realizaron un extenso análisis de costo-efectividad con el objetivo de comparar estrategias adaptándolas a la realidad local. Mencionan que el *screening* molecular combinado con triaje por genotipificación con identificación de VPH 16/18 se plantea como la estrategia más costo-efectiva para ellos, ya que les ahorra una significativa suma de dinero al ser comparada con la estrategia de *screening* molecular y triaje con citología convencional. Sostienen que las diferencias en costo se explican fundamentalmente por la necesidad de retestear un importante número adicional de mujeres en el triaje con citología, además de que el triaje molecular disminuye significativamente el número de pacientes derivadas a colposcopia⁴⁷. Holanda, un país con una realidad diametralmente opuesta y con un grupo de investigadores que vienen de alguna manera marcando el camino para muchos de los cambios que venimos acompañando, plantea por medio de importantes análisis sobre este tema que la mejor opción para ellos es la realización de triaje citológico y su repetición a los 12 meses, lo que les termina representando un significativo aumento en el número de colposcopías positivas. Asimismo, mencionan que es esperable que luego de unas pocas rondas de *screening* se detecte un significativo descenso en el número total de colposcopías. Esta estrategia es mencionada como posible por el elevado VPN para CIN3+, una modesta tasa de referencia a colposcopia, además de ser fácil de comunicar a los pacientes y a profesionales¹⁴.

El tercer ejemplo es el canadiense por medio de los hallazgos del estudio *HPV Focal*, cuyos resultados preliminares mencionan que el triaje citológico reduce claramente el número de pacientes que deberán ser derivadas a colposcopia. Pero a diferencia de los investigadores holandeses, proponen el retesteo de las pacientes con triaje negativo a los 12 meses con test de VPH solamente. Esto, según estos investigadores, restaura la sensibilidad a la estrategia y logra moderar la especificidad

al permitir que algunas infecciones por VPH insignificantes regresen. Incluso los investigadores mencionan la posibilidad de extender el intervalo de las pacientes con triaje negativo a los 24 meses con poco potencial para progresión de lesiones³².

El triaje en el contexto de autotoma

La no participación en las estrategias de tamización continúa siendo un problema sustancial aun en países desarrollados, donde incluso una proporción importante de los cánceres diagnosticados provienen de pacientes que participan irregularmente o no lo hacen. Ejemplo de esto son países como el Reino Unido u Holanda, donde la mitad de los cánceres diagnosticados provienen de las pacientes que no concurren a las visitas de tamizaje. Existe un importante volumen de evidencia acumulada proveniente de diferentes tipos de países, que señala la autotoma como una opción que logra aumentar la participación^{5,48-50,54}.

En este contexto resulta interesante pensar que la estrategia de triaje de estas pacientes es quizá tan crucial como lo es el método de tamización, ya que el acceso y la participación deben ser considerados. Se ha demostrado que la citología, que como vimos es hoy la estrategia más estudiada, tomada directamente de la muestra que se toma para test de autotoma no arroja resultados confiables, lo que limita la aplicación de test celulares como el Papanicolaou o la tinción dual para p16/ki67^{5,48,51}.

Por lo tanto, la estrategia aceptada hasta hoy es la visita al centro de salud de la paciente para la toma de una muestra citológica, lo que no siempre resulta apropiado en términos de accesibilidad⁵.

Es crítico que la estrategia sugerida en el contexto de autotoma sea aceptada por los participantes, especialmente para aquellos que no participan habitualmente, sumado a la evidencia que señala que evitar esa visita extra al profesional puede reducir la pérdida de seguimiento entre el 20 al 40% de mujeres. Por esto, diferentes estrategias de triaje que se pueden realizar directamente sobre el material de autotoma están siendo evaluadas, sin

existir aún una que haya logrado cumplir con todos los criterios que mencionamos en párrafos anteriores, y garantizando un rendimiento al menos similar al del Papanicolaou para la detección de CIN 2+^{5,51,52}.

Existen en esta línea estudios que en general aplican estrategias no morfológicas al material obtenido de autotoma que incluyen genotipificar y el test de ácido desoxirribonucleico (ADN) tanto de la metilación del ADN de VPH como la metilación del ADN de las regiones promotoras de genes supresores de tumores involucrados en la carcinogénesis, facilitando de este modo el triaje directo^{5,51}.

Los test de marcadores de metilación de ADN han demostrado poder realizarse correctamente en material de autotoma y se plantean como una alternativa de triaje prometedora en este grupo de pacientes. Dentro de ellos, la evidencia sugiere que la combinación de MALM1/miR-124-2 es de alguna manera la más robusta dentro de los posibles paneles de marcadores, logrando elevadas sensibilidades para CIN 3 y 2 especificidades predefinidas de hasta el 70%, lo que supera a aquellas demostradas por la genotipificación en este contexto. Incluso, existe evidencia de que estos marcadores son equivalentes a la citología tomada por el profesional. La objetividad demostrada por esta prueba permite también pensarla como una herramienta útil en países donde no puede asegurarse la calidad de la citología^{5,48,51,52}.

La validación externa es aún un paso no cumplimentado por esta prueba, lo que está siendo evaluado en un trabajo prospectivo aleatorizado de dos ramas sobre tamizaje en no participantes por el grupo holandés que es hoy considerado como pionero en el desarrollo de un programa de *screening* integrado basado en VPH. De todas maneras, debemos considerar que una de las debilidades de este test en comparación con la citología es su menor VPP, lo que aumentaría la carga de colposcopías. Según los investigadores, igualmente debemos considerar que las estimaciones indican que esta estrategia de triaje directo daría como resultado no más de una mujer extra derivada para colposcopia por ginecólogo por año en promedio, según los cálculos basados

en el número de colposcopistas disponibles en esta cohorte. Como vemos, si bien el aumento en el número de colposcopías no aparenta ser muy importante, la publicación también menciona que la combinación de este marcador de metilación con la genotipificación para VPH 16/18 permitiría como estrategia combinada una menor tasa de derivación a colposcopia manteniendo una elevada sensibilidad. Por esto, los investigadores destacan el posible rol de los marcadores de metilación solos o combinados a genotipificación para las muestras de autotoma^{48,51-53}.

Futuro del triaje

El esperado éxito de las novedosas estrategias de prevención primaria y secundaria que se están aplicando alrededor del mundo abre la posibilidad de que probablemente el rol de la citología cambie en el contexto programático al limitar su capacidad predictiva como consecuencia de una menor prevalencia de enfermedad. Por otro lado, en el largo plazo, la detección precoz logrará reducir la mortalidad por CCU y así el riesgo de cáncer, lo que claramente tendrá un impacto a favor de los costos en el modelaje de cualquiera de las estrategias que hoy se discuten, fundamentalmente cuando las niñas vacunadas entren en rango de ser tamizadas, entre otras cosas por posibilitar una ampliación de los intervalos de tamizaje. La reducción en la prevalencia de lesiones entre la población vacunada creará *un escenario de screening* con cálculos de costo-efectividad totalmente diferentes a medida que las estimaciones de VPP caigan debajo del 10%^{1,3,47}.

Por todo lo anteriormente mencionado, a pesar del éxito alcanzado por el test de Papanicolaou desde los años 50 estamos en un punto donde claramente el *screening* primario mediante este test posiblemente no sea más sostenible y en el que debemos preguntarnos cuál será la estrategia de *screening* más eficiente en población vacunada y si la citología tendrá un lugar en ella³.

De todas maneras, algunos investigadores no descartan que la citología podría continuar teniendo un rol en el triaje dentro de la pobla-

ción vacunada, ya que la positividad del test de VPH de *screening* también decrecerá en línea con la vacunación y eso compensará las pérdidas de VPP si limitamos la citología solo a la población VPH+¹⁴.

Existe un importante grupo de prometedores marcadores relacionados con la carcinogénesis cervical que están emergiendo. Fundamentalmente destacamos a los marcadores que indican un cambio de la fase de infección por VPH de alto riesgo (AR) productiva a transformante como los oncogenes E6/E7 VPH AR, los cuales tienen un rol definido en este proceso y que su detección en muestras de citología ha sido sugerida como un biomarcador atractivo. Este y otros marcadores moleculares aparentan ser herramientas prometedoras una vez que hayan logrado la correcta validación por medio de estudios prospectivos^{1,6}.

La combinación de estas novedosas técnicas de tinción y marcación con sistemas de análisis de imágenes microscópicas asistidos por computadora es probablemente el siguiente y más razonable paso de desarrollo. Datos preliminares de la combinación de microscopía asistida por imágenes con la tinción dual de p16INK4a/Ki-67 han demostrado excelente sensibilidad y casi óptima especificidad para detectar mujeres con lesiones de alto grado⁴.

CONCLUSIONES

Resulta interesante en este punto pensar que varias estrategias son posibles, que la mayoría de ellas han demostrado buenos resultados y que el rol actual y futuro y más aún el rendimiento de la citología variarán entre países. Las autoridades deberán balancear los pros y contras de cada estrategia al momento de decidir, especialmente deberá considerarse la seguridad de la estrategia (VPN) y la carga de *screening* que esta produce a pacientes y al sistema (VPP y tasa de derivación a colposcopia)⁶.

Muchas de las estrategias tratadas se encuentran aún en desarrollo, incluyendo aspectos como la manera de aplicación e incluso el uso conjunto, concurrente o secuencial de diferentes test, aspectos todos que deben ser definidos tanto a nivel investigacional e inclu-

so local según las características y recursos de cada programa. Son aún necesarios grandes estudios epidemiológicos que investiguen diferentes aspectos de estas estrategias y evalúen su utilidad en la detección precoz del CCU. En este punto debemos mencionar el importante proyecto ESTAMPA en donde la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), en alianza con otras agencias internacionales, está evaluando estrategias de triaje en contexto molecular⁵.

Una mención especial merece la estrategia de autotoma, que inicialmente se plantea como una alternativa que sirva para aumentar la participación de los pacientes, pero que incluso si se logra desarrollar una estrategia directa de tamización y triaje, no solo permitirá la oportunidad de brindar un *screening* más amigable y cómodo para la mujer, con menos pérdida de seguimiento, sino que también puede de alguna manera posicionarse como la estrategia central de algunos programas⁵.

La mayor evidencia y conocimiento respecto de las opciones programáticas posibles permitirá a los países de diferentes niveles de

ingresos tomar decisiones informadas y adaptadas sobre diferentes estrategias que pueden servir para tamizar a sus mujeres, necesitando en este punto considerar aspectos puntuales como son su aceptación por los profesionales y las mujeres, como así también cuestiones como la logística de una estrategia en escala nacional^{7,14}.

Mientras que el conocimiento respecto de oncogénesis molecular del CCU se está expandiendo, la utilidad clínica de una gran variedad de biomarcadores está siendo extensamente estudiada. Hasta hoy, sería prematuro intentar integrar estas estrategias en un estándar de cuidado único para el *screening* por falta de suficiente evidencia⁵.

Desde la introducción de los primeros test clínicos de VPH hace casi 20 años, este campo de investigación ha experimentado un tremendo crecimiento. Es esperable pensar que en los próximos años esta tendencia se mantendrá y permitirá importantes descubrimientos, pero con un esfuerzo más concentrado en la evaluación de nuevas tecnología preventivas y las decisiones alrededor de su implementación³.

REFERENCIAS

1. Dijkstra MG, van Niekerk D, Rijkaart DC, van Kemenade FJ, Heideman DA, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen-positive women? A POBASCAM trial substudy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014 Jan; 23(1):55-63.
2. Tota JE, Chevarie Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of hpv infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* 2011; 53(suppl 1):S12-21.
3. Tota JE, Ramana-Kumar AV, El-Khatib Z, Franco EL. The road ahead for cervical cancer prevention and control. *Curr Oncol* 2014 Apr; 21(2):e255-64.
4. Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, van Kemenade FJ, Rijkaart D, Berkhof J, Balfoort-van der Meij GA, Ridder R, Snijders PJ, Meijer CJ. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data. *Int J Cancer* 2015 May 15; 136(10):2361-8.
5. Bosgraaf RP, Siebers AG, De Hullu JA, Massuger LF, Bulten J, Bekkers RL, Melchers WJ. The current position and the future perspectives of cervical cancer screening. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014 Jan; 14(1):75-92.
6. Dijkstra MG, Snijders PJ, Arbyn M, Rijkaart DC, Berkhof J, Meijer CJ. Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening. *Ann Oncol* 2014 May; 25(5):927-35.

7. Qiao YL, Jeronimo J, Zhao FH, Schweizer J, Chen W, Valdez M, Lu P, Zhang X, Kang LN, Bansil P, Paul P, Mahoney C, Berard-Bergery M, Bai P, Peck R, Li J, Chen F, Stoler MH, Castle PE. Lower cost strategies for triage of human papillomavirus DNA-positive women. *Int J Cancer* 2014 Jun 15; 134(12):2891-901.
8. Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. The clinical impact of using p16(INK4a) immunohistochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments. *Int J Cancer* 2015 Jun 15; 136(12):2741-51.
9. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L y cols. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:78-88.
10. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P y cols. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008; 337:a1754.
11. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B y cols. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011; 12:663-672.
12. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, Kinney WK, Massad LS, Mayeaux EJ, Saslow D, Schiffman M, Wentzensen N, Lawson HW, Einstein MH. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015 Feb; 136(2):178-82.
13. Schiffman M, Burk RD, Boyle S, Raine-Bennett T, Katki HA, Gage JC, Wentzensen N, Kornegay JR, Aldrich C, Tam T, Erlich H, Apple R, Befano B, Castle PE. A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results. *J Clin Microbiol* 2015 Jan; 53(1):52-9.
14. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, Heideman DA, Verheijen RH, Bulk S, Verweij WM, Snijders PJ, Meijer CJ. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012 Feb 1; 130(3):602-10.
15. Wentzensen N, Wacholder S. From differences in means between cases and controls to risk stratification: A business plan for biomarker development. *Cancer Discovery* 2012 In press.
16. Wentzensen N. Triage of HPV-positive women in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2013 Feb; 14(2):107-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70568-5.
17. Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, Schiboni ML, Ghiringhello B, Dalla Palma P, Minucci D, Rosso S, Zorzi M, Naldoni C, Segnan N, Confortini M, Ronco G. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2015 Jan 7; 107(2).
18. Naucler P, Ryd W, Tornberg S y cols. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:88-99.
19. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011 Sep; 12(9):880-90.
20. Carozzi F, Confortini M, Dalla PP, Del MA, Gillio-Tos A, De ML y cols. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008 Oct; 9(10):937-45.
21. Louvanto K, Chevarie-Davis M, Ramanakumar AV, Franco EL, Ferenczy A. HPV testing with cytology triage for cervical cancer screening in routine practice. *Am J Obstet Gynecol* 2014 May; 210(5):474.e1-7.
22. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L y cols. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening versus conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1-12.
23. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M y cols. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma in-situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomized study with organized screening programme. *BMJ* 2010; 340:c1804.
24. Vesco K, Whitlock E, Eder M y cols. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force: evidence synthesis no. 86. AHRQ Pub. no. 11-05156-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2011.
25. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Krajden M y cols. A randomized controlled trial of human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010; 10:111.

26. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, Verheijen RH, Bulk S, Verweij W, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012 Feb 28; 106(5):975-81.
27. Hesselink AT, Heideman DA, Steenbergen RD, Coupé VM, Overmeer RM, Rijkaart D, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women. *Clin Cancer Res* 2011 Apr 15; 17(8):2459-65.
28. van Rosmalen J, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG* 2012 May; 119(6):699-709.
29. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009 Oct 28; 302(16):1757-64.
30. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008 Jan; 111(1):167-77.
31. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann HH, Puig-Tintore LM, Sideri M, Rehm S, Ridder R; PALMS Study Group. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013 Oct 16; 105(20):1550-7.
32. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, Smith LW, Kan L, Cook DA, Peacock S, Stuart GC, Franco EL, Coldman AJ. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial - the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer* 2012 Dec 4; 107(12):1917-24.
33. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization. 2013. PubMed PMID: 24716265.
34. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012 Apr; 137(4):516-42.
35. Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010 Oct 6; 102(19):1478-88.
36. Wright TC Jr., Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol* 2011; 136:578-86.
37. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR y cols. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1072-9.
38. Berkhof J, Bulkman NW, Bleeker MC, Bulk S, Snijders PJ, Voorhorst FJ y cols. Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1268-73.
39. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG y cols. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007; 97:129-32.
40. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Oct; 17(10):2536-45.
41. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M y cols. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:168-76.
42. Allia E, Ronco G, Coccia A, Luparia P, Macrì L, Fiorito C, Maletta F, Deambrogio C, Tunesi S, De Marco L, Gillio-Tos A, Sapino A, Ghiringhello B. Interpretation

- of p16(INK4a) /Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology. *Cancer Cytopathol* 2015 Apr; 123(4):212-8.
43. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA y cols. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res* 2012 Aug 1; 18(15):4154-62.
 44. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S y cols. Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dualstained cytology. *Gynecol Oncol* 2011; 121(3):505-509.
 45. Depuydt CE, Makar AP, Ruymbeke MJ, Benoy IH, Vereecken AJ, Bogers JJ. BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 Apr; 20(4):628-37.
 46. Eijnsink JJ, Yang N, Lendvai A, Klip HG, Volders HH, Buikema HJ, van Hemel BM, Voll M, Coelingh Bennink HJ, Schuurin E, Wisman GB, van der Zee AG. Detection of cervical neoplasia by DNA methylation analysis in cervico-vaginal lavages, a feasibility study. *Gynecol Oncol* 2011 Feb; 120(2):280-3.
 47. Beal CM, Salmerón J, Flores YN, Torres L, Granados-García V, Dugan E, Lazcano-Ponce E. Cost analysis of different cervical cancer screening strategies in Mexico. *Salud Pública Mex* 2014 Sep-Oct; 56(5):429-501.
 48. Wentzensen N, Schiffman M. Filling a gap in cervical cancer screening programmes. *Lancet Oncol* 2014 Mar; 15(3):249-51.
 49. Bos AB, Rebolj M, Habbema JD y cols. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006; 119:2372-5.
 50. Peto J, Gilham C, Fletcher O y cols. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364:249-56.
 51. Hesselink AT, Heideman DA, Steenbergen RD, Gök M, van Kemenade FJ, Wilting SM, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Methylation marker analysis of self-sampled cervico-vaginal lavage specimens to triage high-risk HPV-positive women for colposcopy. *Int J Cancer* 2014 Aug 15; 135(4):880-6.
 52. Verhoef VM, Bosgraaf RP, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Heideman DA, Hesselink AT, Bekkers RL, Steenbergen RD, Massuger LF, Melchers WJ, Bulten J, Overbeek LI, Berkhof J, Snijders PJ, Meijer CJ. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014 Mar; 15(3):315-22.
 53. Verhoef VM, Heideman DA, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Bosgraaf RP, Hesselink AT, Bekkers RL, Massuger LF, Steenbergen RD, Snijders PJ, Berkhof J, Meijer CJ. Methylation marker analysis and HPV16/18 genotyping in high-risk HPV positive self-sampled specimens to identify women with high grade CIN or cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014 Oct; 135(1):58-63.
 54. Arrossi S, Thouyaret L, Herrero R, Campanera A, Magdaleno A, Cuberli M, Barletta P, Laudi R, Orellana L; EMA Study team. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health* 2015 Feb; 3(2):e85-94.



FASGO XXI 2016

AHORA TAMBIÉN
EN SU
**VERSIÓN
DIGITAL**

CURSOS A DISTANCIA | ABIERTA LA INSCRIPCIÓN

▶▶ ACTUALÍCESE DESDE SU CASA ◀◀

Curso dividido en tres áreas que se pueden realizar en forma independiente

▶ Obstetricia	▶ Ginecología	▶ Mastología



Material impreso de dos módulos por área

Dirigido a: Ginecólogos, Obstetras, Mastólogos, Obstétricas.

El curso está dividido en tres áreas: Ginecología, Obstetricia y Mastología, ud. puede optar la especialidad que desee.

Son 2 libros por cada área y consta de un examen final on-line, sistema múltiple choice con 20 preguntas sobre el temario anual del curso.

Por cada especialidad FASGO (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia) le otorgará 250 horas cátedra en su certificado. El curso es a distancia, sin clases presenciales.

Ud. puede realizar cursos de años anteriores y certificar para el año en curso y así acumular más cantidad de horas.

FASGO XXI



FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Puede adquirirlos en www.editorialascune.com o bien telefónicamente con tarjeta de crédito hasta en 12 cuotas sin interés

011 4871 2064

EDITORIAL
ASCUNE



Etonogestrel 117 mg (0.120 mg por día)
 Etinilestradiol 2,7 mg (0.015 mg por día)
 Anillo Vaginal - Via vaginal
 VENTA BAJO RECETA

INDICACIONES

Anticoncepción hormonal.

CIRCLET debe ser utilizado por mujeres en edad fértil. Su seguridad y eficacia fue establecida en mujeres de 18 a 40 años.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología
 Para lograr efectividad anticonceptiva, CIRCLET deberá ser utilizado como se indica (Ver "Cómo usar CIRCLET" y "Cómo iniciar el uso de CIRCLET")

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de CIRCLET en adolescentes menores de 18 años no han sido estudiados.

CÓMO USAR CIRCLET

CIRCLET puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico deberá informar a la mujer respecto de la forma de insertar y extraer CIRCLET. La mujer deberá elegir la posición que le sea más cómoda para su inserción, por ejemplo, de pie con una pierna levantada, en cuclillas o recostada. Deberá comprimir el anillo CIRCLET e insertarlo en la vagina hasta que lo sienta cómodo. La posición exacta de CIRCLET en la vagina no es decisiva para el efecto anticonceptivo del anillo (ver Figuras 1-4).

Una vez que CIRCLET haya sido insertado (ver "Cómo iniciar el uso de CIRCLET") se lo deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer adquiera el hábito de verificar regularmente la presencia de CIRCLET. Si CIRCLET es expulsado accidentalmente, la mujer debe seguir las instrucciones descritas en la sección "Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina" (para más información, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO, Expulsión).

CIRCLET debe ser extraído después de 3 semanas de uso el mismo día de la semana en el que el anillo fue insertado. Después de un período de una semana sin usar el anillo, se inserta otro anillo (por ejemplo, si CIRCLET se inserta un miércoles alrededor de las 22 hs, el anillo deberá ser extraído también un miércoles, 3 semanas después, aproximadamente a las 22 hs. El miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo). CIRCLET puede ser extraído enganchando el anillo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo (Figura 5). El anillo usado deberá ser colocado en el sobre (mantener fuera del alcance de los niños y mascotas) y ser desechado como se describe en instrucciones de Uso y Manipulación. El sangrado por supresión usualmente comienza 2 a 3 días después de la extracción de CIRCLET y puede no haber finalizado completamente antes de insertar el siguiente anillo.



Figura 1 Retirar Circler del sobre

Figura 2 Comprimir el anillo

Figura 3 Elegir una posición cómoda para insertar el anillo

Figura 4A Insertar el anillo en la vagina con una mano (Figura 4A). Si es necesario, los labios pueden ser separados con la otra mano. Empujar el anillo hacia el interior de la vagina hasta que lo sienta cómodo (Figura 4B). Dejar el anillo insertado durante 3 semanas (Figura 4C).

Figura 4B

Figura 4C

Figura 5 Circler puede ser extraído enganchando el anillo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo.

CÓMO INICIAR EL USO DE CIRCLET

Sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedente

CIRCLET debe ser insertado el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). Se puede comenzar los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda el uso adicional de un método de barrera durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado

La mujer deberá insertar CIRCLET como máximo al día siguiente del intervalo usual sin comprimidos, sin parche o con placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior. Si la mujer ha estado utilizando un método previo de anticoncepción de forma continua y correcta, y si tiene la certeza razonable de que no está embarazada, podrá cambiar desde su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo. El tiempo sin hormonas del método de anticoncepción anterior nunca debe alargarse más allá de la duración recomendada.

Cambio de un método con progestágeno solo (minipíldora, implante o inyección), o de un sistema intrauterino con liberación de progestágeno (SIU).
 La mujer puede cambiar cualquier día si toma la minipíldora. En el caso de un implante o SIU, deberá cambiar el día de su extracción y en el caso de un inyectable, el día en el que se debería aplicar la siguiente inyección. En todos estos casos, la mujer deberá utilizar un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET.

Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se considera que un cambio inmediato no es aconsejable, la mujer deberá seguir las recomendaciones proporcionadas en el punto "sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedente". Mientras tanto, se le deberá recomendar el uso de un método anticonceptivo alternativo.

Luego del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre

En el caso de mujeres que amamantan, ver Precauciones durante el Embarazo y la Lactancia. Se deberá recomendar a las mujeres que comiencen durante la cuarta semana posterior al parto o a un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si se empieza más tarde, se deberá recomendar a la mujer que use un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de CIRCLET. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, deberá excluirse la posibilidad de embarazo o la mujer deberá esperar hasta su primer período menstrual, antes de comenzar a usar CIRCLET.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) durante el período postparto debe ser considerado al reiniciar CIRCLET (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).

Desviaciones del régimen recomendado

La eficacia anticonceptiva y el control del ciclo pueden verse comprometidos si la mujer se desvía del régimen recomendado. Para evitar la pérdida de la eficacia anticonceptiva en el caso de desviación, se puede recomendar lo siguiente:

- Qué hacer en el caso de un intervalo prolongado sin uso del anillo.**
 La mujer deberá insertarse un nuevo anillo apenas lo requiera. Además, durante los 7 días siguientes deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales durante el intervalo sin uso del anillo, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo. Cuanto mayor sea el intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo.
- Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina.**
 CIRCLET deberá permanecer en la vagina en forma continua durante un período de 3 semanas. Si el anillo es expulsado accidentalmente, puede lavarse con agua fría o tibia (no caliente) y debe reinsertarse inmediatamente. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina durante menos de 3 horas, no disminuye la eficacia anticonceptiva. La mujer deberá volver a insertar el anillo cuanto antes, pero antes de las 3 horas. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina durante la primera o segunda semana de uso durante más de 3 horas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá volver a insertar el anillo apenas lo requiera. Se deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un preservativo, hasta que CIRCLET haya permanecido en la vagina en forma continua durante 7 días. Cuanto mayor sea el tiempo que CIRCLET haya estado fuera de la vagina y cuanto más cerca esté del intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo. Si CIRCLET ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina durante más de 3 horas durante la tercera semana del período de uso de tres semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá desechar ese anillo y elegir una de las siguientes dos opciones:
 Insertar un nuevo anillo inmediatamente.
 Nota: La inserción de un nuevo anillo dará inicio al siguiente período de uso de 3 semanas. La mujer puede no experimentar sangrado por supresión del ciclo anterior. Sin embargo, puede ocurrir manchado o sangrado inesperado. Tener sangrado por supresión e insertar un nuevo anillo en un lapso no superior a 7 días después (7x24 horas) de la extracción o la expulsión del anillo anterior.
 Nota: Sólo se deberá elegir esta opción si el anillo fue utilizado en forma continua durante los 7 días precedentes.
- Qué hacer en el caso de prolongación del período de uso del anillo.**
 Aunque no sea el régimen recomendado, siempre y cuando CIRCLET haya sido utilizado durante 4 semanas como máximo, la eficacia anticonceptiva continúa siendo adecuada. La mujer puede mantener su intervalo de una semana sin uso del anillo y posteriormente insertarse un nuevo. Si CIRCLET ha estado colocado durante más de 4 semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir y se deberá excluir la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo CIRCLET. Si la mujer no ha cumplido con el régimen recomendado y posteriormente no se presenta hemorragia por supresión en el siguiente intervalo sin uso del anillo, se deberá excluir la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo CIRCLET.

CÓMO CAMBIAR PERÍODOS O RETRASAR UN PERÍODO

Si en casos excepcionales se necesita retrasar un período, la mujer puede insertar un nuevo anillo sin dejar un intervalo de descanso. Nuevamente, el siguiente anillo puede ser utilizado hasta 3 semanas. La mujer puede experimentar sangrado o manchado. A continuación, se reanuda el uso habitual de CIRCLET después del intervalo usual sin uso del anillo. Para cambiar su período a otro día de la semana diferente al que la mujer está habituada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte el siguiente intervalo sin anillo cuantos días desee. Cuanto más corto sea el intervalo

sin anillo, mayor será el riesgo de no tener sangrado por supresión y experimentar sangrado inesperado y manchado durante el uso del siguiente anillo.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ver "Posología y modo de administración". La persona a cargo de la dispensación debe indicar la fecha de venta en el envase. Para la presentación de 3 anillos se recomienda indicar esta fecha en la caja así como también en el sobre CIRCLET no deberá ser insertado después de transcurridos 4 meses desde la fecha de venta o la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero. Después de su extracción, CIRCLET deberá ser colocado nuevamente en el sobre reutilizable y deberá ser eliminado en el cesto de basura común para evitar el contacto accidental. CIRCLET no deberá ser arrojado al inodoro.

CONTRAINDICACIONES

CIRCLET no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de CIRCLET, se lo deberá extraer de inmediato.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa, ya sea con embolismo pulmonar o no.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o bien prodromos de trombosis (por ejemplo, angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida a la trombosis venosa o arterial ya sea con o sin implicación hereditaria, como resistencia a la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de uso).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).
- Pancreatitis o antecedentes de la misma, asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de condiciones malignas en órganos genitales o mamas, si son dependientes de esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Existencia o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de CIRCLET.

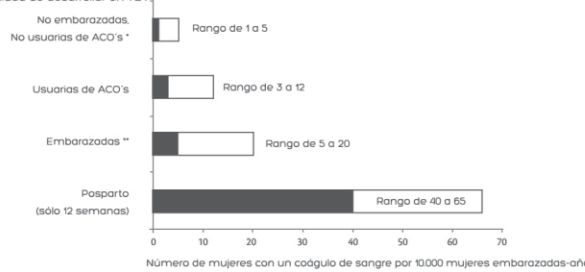
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Si se presentan cualquiera de las condiciones factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de CIRCLET frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso.

1. Trastornos circulatorios

- El empleo de anticonceptivos hormonales combinados (AOCs) se ha asociado con la aparición de trombosis venosas (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), trombosis arterial y complicaciones asociadas, a veces con consecuencias fatales.
- El uso de cualquier AOC conlleva mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El riesgo excesivo de TEV es mayor durante el primer año en que la mujer utiliza AOCs. Datos provenientes de un gran y prospectivo estudio de seguridad de varios anti-conceptivos orales combinados (AOCs) sugieren que este riesgo incrementado, comparado con aquellos que no utilizan AOCs, es mayor durante los primeros 6 meses de uso de AOC y se presenta luego de la iniciación en el uso de AOC o en su recomienzo (luego de 4 semanas o más de un intervalo libre de píldoras) del mismo o distinto AOC. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula en 5 a 20 casos por 10.000 mujeres embarazadas-año. El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.
- La siguiente figura muestra el riesgo de desarrollar un TEV en mujeres que no están embarazadas y no utilizan AOCs, en mujeres que utilizan AOCs, en mujeres embarazadas, y en mujeres en el período de postparto. Para colocar en perspectiva el riesgo de desarrollar un TEV, si 10.000 mujeres que no están embarazadas y no utilizan anticonceptivos orales son monitoreadas por un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV



* AOC - Anticonceptivos orales combinados

** Información sobre embarazos basada en la duración actual del embarazo en los estudios de referencia. Basado en un modelo que asume que la duración del embarazo es de 9 meses, la tasa es de 7 a 20 por 10.000 mujeres embarazadas-año.

En estudios requeridos o patrocinados por agencias regulatorias, las usuarias de CIRCLET tuvieron un riesgo de TEV similar al de las usuarias de AOC (ver la tabla siguiente para el ajuste de razones peligrosas). Un gran estudio prospectivo y observacional, la Vigilancia Transatlántica Activa de Seguridad Cardiovascular de CIRCLET (VTAC), investigó el riesgo de TEV en nuevas usuarias, alternantes y reiniciadoras de CIRCLET y AOCs en una población que es representativa de usuarias clínicas rutinarias. Las mujeres fueron monitoreadas por 24 a 48 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de CIRCLET (incidencia de TEV de 8,3 por 10.000 mujeres embarazadas-año) y mujeres que utilizan AOCs (incidencia de TEV de 9,2 por 10.000 mujeres embarazadas-año). Para mujeres utilizando AOCs excluyendo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8,5 por 10.000 mujeres embarazadas-año.

Un estudio retrospectivo utilizando información de 4 planes de salud en los Estados Unidos (estudio financiado por la FDA) mostró una incidencia de TEV en nuevas usuarias de CIRCLET de 11,4 eventos por 10.000 mujeres embarazadas-año y para nuevas usuarias de levonorgestrel (LNG) conteniendo AOC una incidencia de 9,2 eventos por 10.000 mujeres embarazadas-año.

Estimaciones (tasas de riesgo) de riesgo de tromboembolismo venoso en usuarias de CIRCLET comparado con usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOCs)

Estudio epidemiológico (Autor, Año de publicación) Población estudiada	Producto (s) comparador	Tasas de riesgo (TR) (95% CI)
VTAC (Dinger, 2012) Iniciadores, incluyendo nuevos usuarios, alternantes y reiniciadoras	Todos los AOC's disponibles durante el curso del estudio * AOC's disponibles excluyendo DSG, GSD, DRSP, conteniendo Ocs	RP†: 0,8 (0,5-1,5) RP‡: 0,9 (0,4-2,0)
*Estudio financiado por FDA (Sidney, 2011) Primer uso de un anticonceptivo hormonal combinado (AHC) durante el período de estudio	AOC's disponibles durante el curso del estudio§ LNG/0,03 mg etinil estradiol	RP§: 1,09 (0,55-2,16) RP§: 0,96 (0,47-1,95)

* Incluye una dosis baja de AOCs conteniendo las siguientes progestinas: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diacetato de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretdrona, norgestimat, o norgestrel.

† Ajustado por edad, BMI, duración de uso, historia TEV

‡ Incluye una dosis baja de AOCs conteniendo las siguientes progestinas: norgestimat, noretdrona o levonorgestrel § Ajustado por edad, lugar, año de entrada en el estudio

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en los usuarios de AOCs.
- Los síntomas de eventos tromboticos/tromboembolicos venosos o arteriales pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores que se presenta de forma inusual, dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia; vértigo; síncope con o sin epilepsia focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) aumenta con:
 - la edad;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolismo venoso a una edad relativamente joven). Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.
 - inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudar hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo (Vea también la sección Contraindicaciones).

- obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).
- y posiblemente también con venas varicosas y tromboflebitis superficial. No existe consenso acerca del posible papel de estas condiciones en la etiología de trombosis venosa.
- El riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión;
 - migraña;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido trombosis arterial a una edad relativamente joven). Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.
- Los factores bioquímicos que pueden ser inicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia falciforme.
- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información, ver Precauciones durante el Embarazo y la lactancia).
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de CIRCLET.
- Debe advertirse especialmente a las mujeres que usan anticonceptivos orales combinados que contacten a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis, se suspenderá el uso del anticonceptivo oral combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es el virus del papiloma humano (VPH) persistente. Estudios epidemiológicos han indicado que el uso de anticonceptivos orales a largo plazo supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer de cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, continúa existiendo incertidumbre acerca del grado en que estos resultados son influenciados por efectos de confusión (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera). No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer de cuello uterino en usuarias de CIRCLET (ver Examen médico/consulta médica).
- Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, o los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.
- En raros casos, se han reportado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de CIRCLET que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han reportado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el uso de CIRCLET se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiada, se puede reanudar el uso de CIRCLET si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de CIRCLET hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan CIRCLET deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.
- Se ha asociado un agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales.
- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de CIRCLET.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse CIRCLET en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapsa uterino, cistocèle y/o rectocèle, constipación severa o crónica.
- En casos muy raros, se ha notificado que CIRCLET ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.
- Durante el uso de CIRCLET, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de CIRCLET se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de CIRCLET afecte el tratamiento de la vaginitis (ver Interacciones).
- Muy raramente se reportó que el anillo se adhirió al tejido vaginal, por lo que se necesitó que la extracción del mismo sea efectuada por un médico.

PRECAUCIONES

Precauciones durante el embarazo y la lactancia

Fertilidad

CIRCLET está indicado para la prevención de embarazos. Si la mujer quiere dejar de usar CIRCLET porque quiere quedar embarazada, debe ser advertida de esperar hasta que tenga un período natural antes de intentar la concepción y de esta forma podrá calcular la misma.

Embarazo

CIRCLET no está indicado durante el embarazo. En el caso de que se produzca un embarazo con CIRCLET in situ, se deberá extraer el anillo. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no revelaron un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en los hijos de mujeres que usaban AOCs antes del embarazo, ni de efecto teratogénico cuando los AOCs fueron utilizados en forma inadvertida durante los primeros meses del embarazo. Si bien esto probablemente se aplica a todos los AOCs, no resulta claro si también es el caso de CIRCLET.

Un estudio clínico realizado en un pequeño grupo de mujeres demostró que a pesar de la administración vaginal, las concentraciones intrauterinas de esteroides anticonceptivos con CIRCLET son similares a los niveles observados en usuarias de anticonceptivos orales combinados (ver Propiedades Farmacocinéticas).

No se ha informado experiencia clínica sobre los resultados de embarazos expuestos a CIRCLET.

Lactancia

Los estrógenos pueden influir en la lactancia debido a que estos pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Por consiguiente, en general no se deberá recomendar el uso de CIRCLET hasta finalizar el período de lactancia materna. Pueden excretarse en la leche materna pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos, sin embargo, no se ha demostrado que ello afecte de manera adversa la salud del lactante.

Examen médico/consulta médica

Antes de iniciar o reinstaurar el uso de CIRCLET se deberá confeccionar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes médicos familiares) y se deberá excluir la posibilidad de embarazo. La presión arterial y el examen físico deberán estar orientados por las contraindicaciones (Ver Contraindicaciones) y las advertencias (Ver Advertencias). Se deberá recomendar a la mujer que lea atentamente el prospecto y que siga cuidadosamente las recomendaciones proporcionadas. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deberán basarse en la práctica clínica establecida y adaptarse a cada mujer.

Se deberá informar a las mujeres que CIRCLET no protege contra las infecciones por HIV (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

Reducción de la eficacia

La eficacia de CIRCLET puede disminuir en el caso de incumplimiento (Ver Desviación del Régimen Recomendado) o medicación concomitante (Ver Interacciones).

Reducción del control de los ciclos

Durante el uso de CIRCLET puede producirse sangrado irregular (manchado o sangrado inesperado). Si se producen irregularidades del sangrado después de ciclos previamente regulares durante el uso de CIRCLET de acuerdo con el régimen recomendado, entonces se deberán considerar causas no hormonales, y se indica aplicar medidas diagnósticas adecuadas para excluir una malignidad o embarazo. Estas pueden incluir legrado.

Durante el período sin anillo, puede no presentarse sangrado por supresión en algunas mujeres. Si CIRCLET ha sido utilizado de acuerdo con las instrucciones descriptas en Posología y Modo de Administración, es improbable que la mujer quede embarazada. Sin embargo, si CIRCLET no ha sido utilizado siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por supresión o si se han producido dos fallos, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de continuar con el uso de CIRCLET.

Exposición masculina a etinilestradiol y etonogestrel

No se ha estudiado el grado y el posible papel farmacológico de la exposición de los parejas sexuales masculinos al etinilestradiol y al etonogestrel a través de la absorción penénea.

Rotura del anillo

Raramente se ha informado rotura de CIRCLET durante el uso (ver Interacciones).

Debido a que el núcleo de CIRCLET es sólido, su contenido se mantendrá intacto y la liberación de hormonas no será afectada significativamente. En el caso de ruptura del anillo es probable que ocurra la expulsión (ver 'Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina'). Se recomienda a la usuaria la extracción del anillo roto y la inserción de un nuevo anillo.

Expulsión

Se ha notificado que CIRCLET puede ser expulsado, por ejemplo si el anillo no ha sido insertado correctamente, al extraer un tampón, durante las relaciones sexuales, o en casos de estreñimiento grave o crónico. Por ello, para garantizar la eficacia, debe recomendarse a la mujer que verifique regularmente la presencia de CIRCLET. Si se expulsa CIRCLET accidentalmente, la mujer deberá seguir las instrucciones dadas en 'Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina'.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad

Información preclínica sobre la seguridad.
Los datos preclínicos con etonogestrel y etinilestradiol no revelaron un peligro especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva que no fueran los ya conocidos para seres humanos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que la influencia de CIRCLET sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias sea insignificante o nula.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros productos medicinales pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o fallo anticonceptivo. Se han comunicado los siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con productos medicinales que inducen enzimas microsomas, lo cual puede dar como resultado un aumento del clearance de las hormonas sexuales (por ej fenitoina, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritanavir, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan).

Las mujeres en tratamiento con algunos de estos fármacos deberán utilizar temporalmente un método de barrera además de CIRCLET o elegir otro método anticonceptivo. Con fármacos inductores de enzimas microsomas, se deberá utilizar un método de barrera durante el tiempo de administración de la droga concomitante y durante 28 días después de su discontinuación.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

También se han informado fallos del anticonceptivo con el uso de antibióticos como las penicilinas y las tetraciclinas.

Aún no se ha elucidado el mecanismo de este efecto. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1 seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de CIRCLET, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el EE. Las mujeres que reciben tratamiento con antibióticos (excepto amoxicilina y doxiciclina) deberán utilizar el método de barrera hasta 7 días después de la discontinuación. Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicrobicos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de CIRCLET. Durante el uso concomitante de óvulos antimicrobicos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor (ver sección 'Rotura del anillo').

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otras drogas. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares podrán incrementar (por ej, ciclosporina) o disminuir (por ej, lamotrigina).

Se deberá consultar la información para prescribir de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede incidir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (por ej globulina transportadora de corticosteroides y globulina transportadora de hormonas sexuales), fracciones lipídicas / lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios permanecen dentro del rango de valores de laboratorio normales.

Interacción con tampones

Los datos farmacocinéticos demuestran que el uso de tampones no afecta la absorción sistémica de las hormonas liberadas por CIRCLET. En raros ocasiones CIRCLET podría ser expulsado al retirar un tampón (ver recomendación 'Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina').

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más serios relacionados con el uso de anticonceptivos hormonales pueden encontrarse en la sección de 'Advertencias'.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos con CIRCLET se listan en la tabla siguiente. Se relacionan los términos MedDRA (v 11.0) más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Clasificación por Sistema Órgano	Comunes > 1/100 a 1/10	Poco comunes > 1/1000 a 1/100	Raras < 1/1000 a 1/10000	Experiencia post-comercialización ¹
Infecciones e infestaciones	Vaginitis	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición		Apetito incrementado		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, líbido disminuido	Estado de ánimo alterado		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareos, hiposteasia		
Trastornos oculares		Deterioro visual		
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Tromboembolismo venoso ² Tromboembolismo arterial ²	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, vómitos, estreñimiento		
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Acné	Alopécia, Eczema, Prurito, Rose		Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Micción urgente, Polaquiuria		
Trastornos del sistema reproductor y los mamas	Dolor de mamas, Prurito genital, Dismenorrea, Dolor pélvico, secreción vaginal	Amenorrea, Molestia en mama, Agrandamiento mamario, nódulo mamario, pólipos cervicai, sangrado, cistitis dispareunia, erosión de cuello uterino, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, molestia pélvica, síndrome premenstrual, espasmo uterino, sensación de quemazón en la vagina, olor vaginal, dolor vaginal, molestia vulvovaginal, sequedad vulvovaginal		Trastornos penéanos ³ Glaucocoma
Trastornos generales y síntomas de sitio de administración		Fatiga, Irritabilidad, Molestia, Ginecemia, Sensación de cuerpo extraño		
Investigaciones	Aumento de peso	Aumento de la presión sanguínea		
Lesión, intoxicación y procedimientos	Molestia causada por el dispositivo médico, expulsión del dispositivo de anticoncepción vaginal	Complicación del dispositivo de anticoncepción, rotura del dispositivo		

1) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas. No es posible determinar la frecuencia exacta.
2) Trastornos penéanos³ incluyen reportes de reacciones locales en penes.

3) Incidencia de un estudio observacional: > 1/10000 a < 1/1000 mujeres embarazadas-año.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han informado efectos nocivos serios luego de una sobredosis de anticonceptivos hormonales. Los síntomas que pueden presentarse en este caso son: náuseas, vómitos y, en juveniles, hemorragia vaginal leve. No existen antidotos y el tratamiento deberá ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (019) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Droguerías y farmacias (antes de la dispensación a la paciente): Conservar en la heladera, entre 2 a 8° C, hasta 36 meses. Paciente (una vez dispensado): Almacenar entre 2 a 30° C hasta 4 meses.

Conservar CIRCLET en su envase original.

Para el farmacéutico que dispensa: Una vez entregado CIRCLET a la paciente, completar el cuadro en el estuche. CIRCLET debe insertarse dentro de los 4 meses de su dispensación o antes de la fecha de vencimiento que figura en el envase. Lo que ocurra primero.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.286

Elaborado por: NV Organon, Kloosterstraat 6, Oss - Holanda.

INDUSTRIA HOLANDESA

Importado y comercializado en Argentina por: MSD Argentina SRL, Cazadores de Coquimbo 284/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel. 6090-7200.

Directora Técnica: Cristina Wiese, Farmacéutica.

Fecha de última revisión ANMAT: Noviembre 2015

S-CCDS-MB342A-RNG-042014