

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN MÉDICA

2005

2

- **Amenaza, trabajo de parto y parto prematuro**
- **Interacciones Medicamentosas**
- **Cáncer de mama y cáncer de cérvix**

SUSALUD

Compañía Suramericana de Servicios de Salud S.A.

ASCOFAME



EDUCON

© SUSALUD EPS

MAURICIO TORO BRIDGE
Gerente General

MAURICIO VELEZ CADAVID
Gerente de Salud

JOSÉ MIGUEL ABAD ECHEVERRI
Coordinador Nacional de Promoción y Prevención

PABLO ROBLES VERGARA
Asesor Científico en Medicina Interna

GERMÁN OCHOA MEJÍA
Asesor Científico en Ginecología y Obstetricia

© Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME

División de Salud y Educación
Calle 39A N° 28-63
Bogotá, Colombia

RICARDO H. ESCOBAR GAVIRIA, MD
Director Ejecutivo

JACQUELINE MOLINA DE URIZA
Coordinadora EDUCÓN - ASCOFAME

DIEGO GIRALDO SAMPER
Jefe División de Evaluación

ISBN Obra completa: 958-8078-21-0

1a edición: 2005

Autores: David Elí Romero
Claudia Lucía Arroyave Hoyos
Nancy Yaneth Angulo Castañeda
Mauricio Borrero Franco

Diagramación e impresión:
RICMEL IMPRESORES
Calle 5C No. 24-46
Telefax: 370 1577
ricmelimpresores@yahoo.com

CONTENIDO

	Pág.
Presentación	5
Parto prematuro, trabajo de parto prematuro y amenaza de parto prematuro Dr. DAVID ELI ROMERO	7
Interacciones medicamentosas DRA. CLAUDIA LUCÍA ARROYAVE HOYOS DRA. NANCY YANETH ANGULO CASTAÑEDA	19
Cáncer de mama y cáncer de cérvix Dr. MAURICIO BORRERO FRANCO	32

PRESENTACIÓN

Este es el segundo módulo de la cuarta fase del Programa de Evaluación y Educación Continua, realizado a través de una alianza entre la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME y SUSALUD EPS, dirigido a 800 médicos generales que prestan sus servicios a la Red de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud de SUSALUD EPS, de primer nivel o básicas, en las ciudades de Medellín, Bogotá, Cali, Barranquilla, Cartagena, Manizales, Bucaramanga y Pereira.

Esta actividad refleja en gran interés de Susalud EPS en ofrecerle a los profesionales las mejores oportunidades de actualización permanente para contribuir así a su crecimiento profesional y laboral, lo cual seguramente redundará en una mejor atención en salud a sus pacientes.

En este módulo se revisan temas muy importantes como son el parto pretérmino, interacciones medicamentosas y cáncer de mama y cérvix, que estamos seguros les serán muy útiles en la práctica diaria.

Recordamos que este cuaderno incluye una herramienta de autoevaluación llamada examen consultado, que el profesional inscrito tendrá la obligación de enviar "on line" a través de www.susalud.com.co sección de educación médica, en un plazo no mayor de 30 días a ASCOFAME luego de haber recibido el cuadernillo, como constancia de su participación activa y sobre el cual recibirá retroalimentación en su proceso de actualización.

Esperamos que este programa de educación continua sea de provecho para los médicos inscritos y se refleje en una mayor satisfacción personal y profesional, y una mejor atención a sus pacientes.

PARTO PREMATURO, TRABAJO DE PARTO PREMATURO Y AMENAZA DE PARTO PREMATURO

Dr. DAVID ELÍ ROMERO
Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud-CES

1. INTRODUCCIÓN

El parto prematuro, el trabajo de parto prematuro y la amenaza de parto prematuro son entidades de presentación frecuente que complican el embarazo; su importancia radica en su contribución a la morbilidad y mortalidad perinatal.

El desarrollo de la ciencia y la tecnología médica ha permitido mejorar la supervivencia de los neonatos prematuros, pero los esfuerzos por disminuir de manera sustancial la frecuencia de presentación del parto prematuro han sido poco fructíferos. (5). Además, el problema del parto prematuro se observa magnificado en la actualidad debido a que otras causas de morbilidad y mortalidad perinatal han disminuido.

2. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Existen múltiples definiciones en la literatura médica para los términos incluidos en este tema, pero los siguientes pueden ser los más acertados.

Se define como parto prematuro aquel parto que ocurre luego de la semana 20 de gestación y antes de completada las 37 semanas de gestación, independiente del peso del producto al nacer. (1)(2)(3)(4). Por otra parte, la labor de parto prematuro o el trabajo de parto prematuro corresponden al inicio del trabajo de parto antes de las 37 semanas y luego de las veinte semanas de gestación. Esto se traduce en la presencia de contracciones o dinámica uterina anormal por encima de lo esperado para la edad gestacional y la presencia de cambios cervicales significativos. De manera práctica, es cuando existe la presencia de cuatro o más contracciones en 20 minutos, con una dilatación cervical mayor de dos centímetros y/o una longitud cervical menor de 2 cm. (4) (5).

Cuando antes de la semana 37 se tiene la presencia de contracciones o dinámica uterina anormal para la edad gestacional, sin la presencia de cambios cervicales significativos, se puede hablar de amenaza de parto prematuro, o lo que algunos autores han denominado trabajo o labor de parto prematuro retenido. Esto hace referencia a la presencia de cuatro o más contracciones en 20 minutos y la ausencia de cambios cervicales, o la presencia de cambios cervicales iniciales consistentes en dilatación cervical menor o igual de dos centímetros y/o longitud cervical mayor de 2 cm. (4) (5) (6).

A pesar de las definiciones anteriores no es infrecuente que se aplique el diagnóstico de trabajo de parto o amenaza de parto prematuro a los pacientes sin la presencia de todos sus criterios. Lo anterior puede estar explicado por el interés, la búsqueda y la necesidad de un diagnóstico y manejo temprano de la labor o trabajo de parto prematuro.

3. EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia del parto prematuro no ha sido estrictamente bien documentada; sin embargo, los partos prematuros en los países desarrollados se han reportado en las dos últimas décadas con una frecuencia que oscila entre 5% y 12 % de todos los nacimientos, más frecuentemente alrededor de 10 %. (1) (4).

Durante 1998, en Estados Unidos el 11.6 % de los nacidos vivos tenía menos de 37 semanas de gestación y el 1.96 % de los nacidos vivos, menos de 32 semanas. (5). La información de Estados Unidos muestra una mayor frecuencia de partos prematuros en la población afro-americana (18.9%) que en la población caucásica (8.8%). (1).

El parto prematuro se constituye en la segunda causa de mortalidad infantil luego de las anomalías congénitas en Estados Unidos; en un estudio de 33.401 embarazos, 83 % de la mortalidad neonatal ocurrió en los nacimientos de menos de 37 semanas y 66 % de las pérdidas neonatales ocurrió en los nacimientos antes de las 29 semanas. (5)(1).

Es importante tener en cuenta que a mayor edad gestacional de presentación del parto prematuro se disminuye la mortalidad y la morbilidad neonatal. De acuerdo con varias fuentes de información, en países desarrollados la sobrevivencia a las 24 semanas oscila entre 33% y 60 %, y a las 28 semanas es de 85% a 90 %. (1). Asimismo parece ser la edad gestacional el mejor predictor de sobrevivencia antes de las 29 semanas y el peso al nacer el mejor predictor luego de las 29 semanas. Igualmente, en países desarrollados sólo 2% de los sobrevivientes de 23 semanas de gestación o menos están libres de anomalías cerebrales severas. (1).

La anterior situación es diferente luego de las 30 semanas; pasadas las 36 semanas la frecuencia de dificultad respiratoria disminuye sustancialmente (3.3% a las 36 semanas y 0.4 % a las 37 semanas). (1).

En la mayoría de los países subdesarrollados o en vías de desarrollo los resultados perinatales para edades por debajo de las 30 semanas son muy diferentes a las cifras descritas previamente, y desafortunadamente en algunos casos se alejan de manera importante con resultados muchísimo menos halagadores. Esto es importante para efectos de las decisiones terapéuticas, sobre todo en lo referente al punto o límite considerado de viabilidad.

En nuestros países no son aplicables estas cifras, por lo que es necesario conocer de manera continua las realidades de nuestros centros de atención para llevar a cabo mejores decisiones en el manejo y adecuada información a los pacientes y sus familiares.

Meis y colaboradores (1) proponen dos categorías o grupos de partos prematuros: los espontáneos y los indicados. Estas categorías están basadas en la presentación clínica y la salud de la madre y el feto. Los partos prematuros indicados son aquellos que ocurren por o son derivados de condiciones o desórdenes en la madre y/o el feto que los exponen a un alto riesgo de morir o de presentar complicaciones severas. El parto prematuro espontáneo es aquel que ocurre cuando el proceso del parto se inicia en ausencia de enfermedad materna o fetal, y la mayoría de las veces termina en parto prematuro, rotura prematura de membranas o diagnósticos relacionados. (1).

De manera general, aproximadamente 75 % de los partos prematuros son espontáneos. (1). Es de importancia mencionar que 40% - 50 % de los partos prematuros son consecuencia de trabajo de parto espontáneo prematuro sin rotura de membranas, 30%- 40% son debido a rotura prematura espontánea de membranas ovulares, y 20 % por causa de intervención médico-quirúrgica por indicación materna o fetal. (5).

Las causas más frecuentes de partos prematuros indicados son, en su orden, preeclampsia, sufrimiento fetal, restricción del crecimiento intrauterino fetal y el abrupto de placenta. (1). En el caso de los partos prematuros espontáneos, los factores de riesgo más consistentes son la gestación múltiple, el sangrado genital en el segundo trimestre y una historia de uno o más partos prematuros previos. (1).

4. FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS DEL TRABAJO O LABOR DE PARTO PREMATURO

En esencia, el parto prematuro espontáneo ocurre debido a que eventos que normalmente ocurren hasta el término se inician muy tempranamente. (3). Los modelos animales, a pesar de sus imperfecciones, sugieren que el inicio del trabajo de parto a término es debido a la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal fetal, con una disminución de la progesterona y aumento de los estrógenos y de las prostaglandinas. Estas situaciones no ocurren de forma tan abrupta en los seres humanos, en quienes los fenómenos son más graduales a través del tercer trimestre.

Otro factor que contribuye al inicio del trabajo de parto a término parece ser la activación decidua, que ha sido demostrada al final del embarazo. Esta activación decidua conlleva a una mayor disposición de precursores y producción de enzimas sintetizadoras de prostaglandinas, que al final conducen a un incremento en la cantidad de prostaglandinas que tendrán efectos sobre la contractilidad uterina y los procesos de maduración cervical.

Hasta el momento actual no se dispone de una hipótesis que explique de manera convincente el inicio temprano y anticipado de los eventos de contractilidad uterina y de maduración cervical que llevan al parto prematuro. (3).

El origen del parto prematuro se considera multifactorial y existen esencialmente dos teorías o modelos que tratan de explicar el origen del parto prematuro: una que considera que es el resultado de diferentes causas no relacionadas; y otra que lo considera el resultado del efecto de múltiples factores de riesgo que actúan en conjunto para iniciar el trabajo de parto prematuro o la rotura prematura de membranas. (1). Algunos autores opinan que ambas situaciones pueden ocurrir como origen del parto prematuro. (1).

Muchos factores de riesgo han sido involucrados en la presentación del parto prematuro; desafortunadamente su real y verdadera asociación no ha sido o es pobremente demostrada para la mayoría de ellos. Además, es probable que estos factores de riesgo no tengan el mismo peso en pacientes nulíparas o multíparas. Son innumerables las listas de factores de riesgo que aparecen publicadas en la literatura médica. Más adelante se esbozan los de mejor asociación demostrada, o los considerados relevantes.

La infección ha sido asociada con el parto prematuro, y es extensamente documentada en la literatura médica. Existe una asociación con una mayor presentación de parto prematuro y la colonización vaginal con vaginosis bacteriana (OR de 1.85; 95% CI 1.15-2.95, $p < 0.01$). (1).

Otros microorganismos en la vagina y cérvix han sido involucrados igualmente, y se cree que éstos pueden ascender a las membranas corioamnióticas, líquido amniótico y placenta, generando una activación decidual que conduce al inicio y la presentación del parto prematuro.

Se ha documentado hasta un 20 - 30 % de cultivos positivos en líquido amniótico en pacientes con trabajo o labor de parto prematuro. (1) A pesar de esto, las intervenciones para la detección temprana, el control y tratamiento de estos microorganismos en la vagina no han tenido un impacto real en la disminución de la frecuencia de partos prematuros de las pacientes colonizadas. Se ha documentado igualmente la asociación con una mayor frecuencia de parto prematuro en las pacientes con bacteriuria asintomática del embarazo.

La gestación múltiple tiene una clara asociación con el parto prematuro, y éste es más común evidentemente en las gestaciones múltiples que en los embarazos únicos. (7). Históricamente, aproximadamente el 30 - 50 % de las gestaciones múltiples terminan espontáneamente antes de la semana 37.

Se ha relacionado la alta tasa de partos prematuros en los embarazos múltiples a la sobredistensión del útero, anomalías fetales con polihidramnios y una mayor frecuencia de enfermedades maternas o fetales que indican un parto prematuro como la preeclampsia o el abruptio de placenta. De igual forma, algunos autores han documentado un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo subsiguiente en aquellas pacientes con gestaciones múltiples que terminaron en parto prematuro. Esto pudiera soportar la idea de un factor de riesgo materno. (1).

Se ha documentado asociación entre el sangrado durante el segundo trimestre y el parto prematuro (Riesgo Relativo, 19.7; 95% CI, 2.1- 186). Esto se ha intentado explicar por un aumento de los fenómenos inflamatorios en el líquido amniótico y anomalías vasculares en la decidua. (1).

En mujeres no primigrávidas la historia de un parto previo antes de las 37 semanas es un factor dominante para parto prematuro (Riesgo Relativo, 2.62; 95% CI, 1.99- 3.44), y tiene una estrecha asociación incrementándose a medida que disminuye la edad gestacional del parto prematuro previo. (1).

Las mujeres con anomalías uterinas se han asociado a una frecuencia mayor de partos prematuros, siendo menor en los úteros septados (12 %) y mayor en los úteros didelfos y unicornes (31 %). (7).

La dilatación cervical durante el embarazo, durante el segundo y tercer trimestre específicamente, y su asociación con parto prematuro muestra información contradictoria y poco consistente en la literatura. A pesar de ello es clara la asociación de la longitud cervical y el riesgo de parto prematuro, como lo muestran múltiples estudios. Una longitud cervical menor de 25 mm presenta un riesgo relativo para parto prematuro de 7.7 (95 % CI, 4.5, 13.4). (1) (7).

La presencia de fibronectina fetal en determinadas cantidades en la vagina o las secreciones cervicales tiene una estrecha asociación con la presencia de parto prematuro, y para algunos autores una prueba positiva implica un riesgo relativo de parto prematuro de 14.1 (95 % CI, 9.3, 21.4). (1). La fibronectina fetal se considera igualmente uno de los factores más estrechamente asociados con la presencia de parto prematuro antes de la semana 32 y antes de la semana 35. (1).

Por fines prácticos otros factores de riesgo no serán esbozados o discutidos, y algunos por presentar información contradictoria en la literatura.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano y exacto del trabajo o la labor de parto prematuro parecería ser uno de los objetivos cruciales en la disminución de la frecuencia, morbilidad y mortalidad perinatal asociada al parto prematuro, así como el uso de medidas terapéuticas efectivas y útiles para evitar su aparición o las complicaciones. Desafortunadamente esto es de difícil detección temprana, y muchas veces no se logra documentar con exactitud el evento hasta que el proceso está totalmente establecido y muy avanzado. Asimismo, sólo aproximadamente el 50 % de los partos prematuros ocurre en pacientes aparentemente de riesgo. (1).

Con frecuencia, la ansiedad y la necesidad de un diagnóstico temprano pueden conducir al clínico al establecimiento del diagnóstico de trabajo o amenaza de parto prematuro sin cumplir completamente los criterios clínicos, generando una frecuencia de falsos positivos diagnósticos con las consecuencias adversas que esto tiene sobre la paciente, su familia, los servicios y el sistema de salud.

O'Driscoll sugiere que las mujeres con diagnóstico de labor o trabajo de parto prematuro, basado en la percepción de las contracciones, puede ser incorrecto en más del 80% de las veces. (4). Among y Petrie sugieren que 50% de las pacientes que presentan contracciones uterinas no necesitan tocofisis. (4).

El diagnóstico de labor o trabajo de parto prematuro se basa en la presencia de contracciones uterinas persistentes, las cuales son acompañadas de cambios en la dilatación y/o el borramiento del cérvix al examen digital. Esto a simple vista es muy simple, pero infortunadamente su exactitud no es muy buena.

Es así como 20% - 40 % de las pacientes identificadas con base en lo anterior y tratadas con placebo en estudios aleatorizados tienen su parto a término, observándose, además, un 60 % de falsos positivos cuando se tienen las contracciones persistentes como único criterio para el tratamiento. (1).

En esta situación es preocupante la frecuencia alta de falsos positivos que ocurren utilizando los criterios diagnósticos; sin embargo los falsos negativos, a pesar de ser menores cuando se aplican estrictamente los criterios clínicos, es una situación que no se puede desconocer. Pircon y colaboradores hallaron una tasa del 18 % de partos prematuros en mujeres que fueron descargadas sin tratamiento, luego de la evaluación por posible labor de parto prematuro. (1).

La dificultad en el diagnóstico de la amenaza, el trabajo o la labor de parto prematuro puede ser explicada por la alta prevalencia de los síntomas y signos tempranos de los mismos en las pacientes con embarazos normales, además de lo poco específicos de los síntomas. Son varios los estudios que demuestran que los síntomas de trabajo o labor de parto prematuro son de un valor predictivo positivo para parto prematuro muy bajo. Algunas observaciones muestran que el ablandamiento y el borramiento cervical parecen tener un mayor valor predictivo de inminente trabajo o labor de parto prematuro que otros hallazgos del examen cervical. (1).

La evaluación ecográfica del cérvix durante el embarazo (cervicometría) evidentemente parece tener una mayor exactitud en el diagnóstico comparado con el examen digital; sin embargo los estudios, al igual que algunos autores, muestran y opinan que a pesar de ser mejor que el examen digital continúa igualmente teniendo un valor predictivo positivo bajo para parto prematuro (entre el 20 y 30 % para una longitud cervical menor de 25 mm). Este método requiere de una evaluación técnicamente adecuada, precisa, estricta y reproducible para lograr una certeza en los hallazgos y que no sean falsamente inducidos por el examinador durante el examen.

El valor real del examen está dado por su alto valor predictivo negativo (97% para una longitud mayor de 25 mm), lo cual es de utilidad para excluir el diagnóstico, evitar los efectos indeseables del mismo, de las intervenciones y el manejo innecesario de muchas pacientes.

Es muy posible que la cervicometría preste su mejor ayuda en aquellas pacientes en donde no es muy clara la presencia de los cambios cervicales al examen clínico, y que sea de poco aporte en aquellas en donde es muy claro y evidente la presencia o ausencia de los cambios cervicales luego del examen clínico. (1).

La presencia de fibronectina fetal en las secreciones vaginales, en concentraciones mayores a 50 - 60 ng/ml, presenta un mejor comportamiento que la cervicometría frente al diagnóstico de trabajo o labor de parto prematuro y la posibilidad de predecir el parto prematuro. Esta prueba tiene una mejor sensibilidad y especificidad para parto prematuro que la cervicometría.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para parto dentro de siete días se ha documentado en 60% - 90%, 80% - 90 %, 17% - 30% y 98% - 99% respectivamente. La literatura documenta que la fibronectina fetal es el mejor predictor sólo de parto prematuro. (1). El inconveniente de esta prueba, sobre todo en los países en vías de desarrollo, es su costo, la alta precisión técnica y de estandarización que se requiere para la realización de la prueba. Lo anterior, además de otros factores, ha contribuido a la poca o ausente disponibilidad de esta prueba en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo.

En conclusión, el diagnóstico de trabajo o labor de parto prematuro, al igual que la amenaza de parto prematuro, puede ser difícil en diferentes escenarios. Sin embargo las evaluaciones de estas pacientes deben ser exhaustivas y de criterios clínicos bastante estrictos para el diagnóstico de la presencia de la enfermedad, tratando de lograr con esto ser bastante sensibles y específicos.

No es conveniente el inicio de terapias farmacológicas con la sola presencia de contracciones uterinas frecuentes, sin la presencia de otros signos y cambios cervicales. En estas pacientes y en aquellas que presenten muchas dificultades diagnósticas es de crucial importancia el seguimiento y la observación inteligente de su evolución, lo cual puede permitir establecer la presencia o ausencia de la enfermedad.

6. PREVENCIÓN

La prevención del parto prematuro ha sido estudiada de manera muy extensa. Diferentes puntajes o índices se han ideado y estudiado para lograr seleccionar las pacientes a riesgo de parto prematuro, con el fin de ser sometidas a medidas conducentes a prevenirlo. Sin embargo existe muy pobre evidencia que muestre una reducción del parto prematuro con este tipo de intervenciones o programas.

Es probable que el pobre beneficio ofrecido por los programas o intervenciones de prevención del parto prematuro esté soportado por la baja sensibilidad y capacidad de predecir la labor o el parto prematuro por parte de los métodos de tamizaje, y también porque pocas intervenciones son útiles en la reducción del mismo. (1) (4).

Las posibles razones que explican lo anterior pueden ser la falta de un completo entendimiento de la patogénesis del parto prematuro, nuestra inhabilidad de predecir con exactitud las pacientes que pudieran beneficiarse de la profilaxis y la evidente falla de las intervenciones utilizadas. (1).

La baja sensibilidad de los métodos de detección es más patente en las pacientes primigestantes, en donde evidentemente no existen antecedentes de partos previos prematuros, lo cual ha demostrado ser uno de los más importantes y mejores predictores de parto prematuro. (4).

Es de anotar que en revisiones de la causa de los partos prematuros, los considerados idiopáticos corresponden a una pequeña proporción, y las condiciones o enfermedades que son causas directas de los partos prematuros, en muchos casos no son modificables o intervinibles.

Los hallazgos anteriores no han permitido el establecimiento o la justificación de programas de tamizaje en la población general, y sólo pudiera -en algunos casos- justificarse algunas intervenciones muy reducidas en grupos donde existe un muy alto riesgo de parto prematuro, que probablemente no reduzcan de manera importante las tasas de prematuridad.

Por último cabe anotar que es frustrante observar cómo la frecuencia de partos prematuros en los países desarrollados se ha mantenido casi estable durante la década anterior, a pesar de los grandes esfuerzos por disminuirlo. Esto habla de lo complejo de la situación y el tema. Sin embargo están plenamente justificadas las intervenciones conducentes a disminuir la morbilidad generada por los partos prematuros, y probablemente a seguir investigando en el desarrollo de nuevos métodos y estrategias de prevención de esta situación.

Intervenciones como la ubicación o el transporte de la madre con trabajo de parto prematuro a las instituciones que brinden las mejores condiciones de cuidados neonatales para luego del nacimiento han mostrado disminuir la morbilidad y mortalidad de la prematuridad en los neonatos. Igualmente, hasta ahora se demuestra la disminución de la morbilidad con el uso de esteroides para lograr acelerar la madurez pulmonar.

GUÍA PARA ATENCIÓN DE LA PACIENTE CON SÍNTOMAS DE AMENAZA O TRABAJO DE PARTO PREMATURO

Esta guía sirvió como base, fue corregida, adaptada y está en concordancia con la guía definitiva desarrollada para ser adoptada por SUSALUD EPS. La metodología utilizada y el desarrollo de esta guía corresponden a una necesidad de nuestro medio para lograr tener lineamientos prácticos en el abordaje de las pacientes que consultan por síntomas y signos sugerentes de amenaza o trabajo de parto prematuro, y no enfocada al manejo de la enfermedad como tal.

En nuestro medio la mayoría de las guías se han desarrollado para tratar la enfermedad, no permitiendo el abordaje esquemático y adecuado para llegar al diagnóstico de la misma, y por lo tanto establecer el manejo más adecuado a la paciente que en realidad lo necesita, evitando los tratamientos innecesarios en muchas pacientes.

1. INTRODUCCIÓN

En nuestro medio la situación de la paciente embarazada que consulta por síntomas de amenaza o trabajo de parto prematuro es llamativa por los frecuentes errores en el enfoque y el manejo que se le da. La mayoría se pueden resumir en lo siguiente:

- Se observa una falta de evaluación clínica adecuada de las pacientes con los consiguientes efectos negativos en el manejo de las mismas.
- Existe un sobrediagnóstico de amenaza de parto prematuro, lo cual tiene consecuencias nocivas para la paciente, la familia y el sistema de salud, primordialmente en el ámbito de lo emocional, físico y económico. Esto se refleja en el tratamiento de pacientes sin la presencia de la enfermedad, sometiéndose a los riesgos propios de los medicamentos utilizados y el sobrecosto para el sistema de salud. Igualmente esto contribuye a una mala utilización de los servicios hospitalarios, a los cuales se les ve mermada su capacidad de atención de pacientes primordialmente hospitalizados.
- Falta de conocimiento adecuado de la contractilidad uterina normal durante el embarazo, con las consiguientes consecuencias negativas en el enfoque de manejo.
- Uso inadecuado de las ayudas diagnósticas. Lo anterior es visto en la falta de pertinencia y de prioridad de algunos estudios. También está la no utilización de exámenes que contribuirían a un adecuado diagnóstico y manejo.
- Se hace un uso indiscriminado de los medicamentos útero-inhibidores venosos y orales.
- Se observa la falta de un enfoque de riesgo para manejar de manera distinta las diferentes poblaciones o pacientes de acuerdo con su posibilidad de tener un parto pretérmino.

2. OBJETIVOS

El propósito de esta guía es servir de soporte a los médicos para una adecuada atención y enfoque de manejo de la paciente que consulta por síntomas o signos sugerentes de amenaza o trabajo de parto prematuro, y contribuir a un uso racional de los recursos de salud.

3. DEFINICIONES

Con fines prácticos, para efectos de esta guía se adoptarán como definiciones las siguientes, teniendo en cuenta que es poco lo que se puede hacer con las pacientes en edades gestacionales menores a 24 semanas, que tienen establecido un trabajo o labor de parto prematuro.

3.1 Definición de labor de parto prematuro o trabajo de parto prematuro

Embarazo mayor de 24 y menor de 37 semanas, en el cual se observa contracciones o dinámica uterina anormal por encima de lo esperado para la edad gestacional, así como la presencia de cambios cervicales significativos. De manera práctica, cuando existe la presencia de cuatro o más contracciones en 20 minutos con una dilatación cervical mayor de dos centímetros y/o una longitud cervical menor de 2 cm. (4) (5).

3.2 Definición de amenaza de parto prematuro (APP)

Embarazo mayor de 24 y menor de 37 semanas, con una frecuencia de contracciones uterinas mayor de 4 en 20 minutos, y la ausencia de cambios cervicales o la presencia de cambios cervicales iniciales consistentes en dilatación menor o igual de dos centímetros, y/o longitud mayor de 2 cm. (4) (5)(6).

3.3 Paciente con síntomas sugerentes de amenaza o trabajo de parto prematuro

Se consideran para efectos de esta guía todas las pacientes de 24 a 36 semanas con alguno o varios de estos síntomas:

- Dolor abdominal inferior, intermitente, irradiado a la espalda.
- Percepción subjetiva de contracciones uterinas en aumento.
- Descarga vaginal mucoide o sanguínea.
- Sensación de pesantez en hipogastrio. (5).

4. CONCEPTO

Toda paciente que consulte por síntomas sugerentes de amenaza de parto prematuro debe ser evaluada de manera exhaustiva para poder enfocar y determinar claramente su diagnóstico y manejo. De una evaluación inicial inadecuada se desprenden consecuencias negativas para su manejo. Es importante que el personal de salud tome conciencia de esta situación.

5. EVALUACIÓN DE LAS PACIENTES

En la evaluación exhaustiva de la paciente se debe realizar la anamnesis, incluyendo y haciendo énfasis en lo siguiente:

- Percepción de los síntomas, características, inicio, duración, desencadenantes

En este punto es bien importante explorar las características del dolor para tratar de aclarar su origen, incluyendo otras situaciones dolorosas que no constituyen una amenaza de parto prematuro, como es el caso de la lumbalgia y la pubalgia de las embarazadas en el tercer trimestre del embarazo.

- Presencia de descarga vaginal y sus características.

- Síntomas asociados al motivo de consulta principal

Es de vital importancia interrogar por síntomas urinarios sugerentes de infección urinaria, y otros como las infecciones genitales. Igualmente se hace necesario preguntar sobre las posibles situaciones desencadenantes del evento, incluyendo las emocionales, que pueden llevar a irritabilidad uterina momentánea y temporal.

- Edad gestacional actual

Para esto se utilizará una fecha de última menstruación confiable y/o ultrasonido del primer trimestre o segundo trimestre, en caso de faltar el anterior.

- Interrogar sobre los antecedentes personales

Se debe valorar si existen enfermedades que puedan ser las causantes de los síntomas o ser contribuyentes de los mismos, empeorando así su cuadro de manifestaciones clínicas. Como causa de esta situación se documenta, en algunos casos, infecciones o patologías urinarias dolorosas, como es el caso de las urolitiasis. Además se debe averiguar sobre enfermedades concomitantes que contraindiquen el uso de determinados medicamentos, sobre todo a la hora de medicar a la paciente.

- Valorar adecuadamente los antecedentes ginecobstétricos, poniendo especial énfasis en:

Presencia de factores de riesgo o condiciones que favorezcan la presencia de trabajo de parto prematuro, e igualmente condiciones actuales en este embarazo que predispongan a parto prematuro.

Se consideran factores de riesgo de amenaza de parto prematuro los siguientes:

- * Parto prematuro previo.
- * Gestación múltiple.
- * Hidramnios.
- * Abortos espontáneos del segundo trimestre (Incompetencia cervical).
- * Bacteriuria asintomática.
- * DIU concomitante con el embarazo.

En la evaluación clínica de la paciente se debe realizar un adecuado examen físico, que tiene como objeto aclarar el diagnóstico, descartar otras entidades etiológicas y posibles causas desencadenantes. Este examen físico debe incluir:

- Exploración médica general que incluye los signos vitales.

- Exhaustiva y detenida exploración abdominal.

Este punto es de vital importancia; se debe realizar con la mayor precisión y destreza posible, buscando determinar la altura uterina, posición, presentación, encajamiento y frecuencia cardíaca fetales.

Es de suma importancia determinar clínicamente la actividad uterina, valorando su frecuencia y duración, y es de crucial importancia determinar la relación de las contracciones con el dolor manifestado por la paciente.

La actividad uterina normal durante el embarazo, que puede ser percibida por la paciente, examen clínico o tocodinamometría, corresponde a las contracciones de Braxton Hicks, las cuales tienen un aumento progresivo de la frecuencia durante la gestación. La característica de estas contracciones es ser de corta duración, habitualmente de menos de 30 segundos, y usualmente son indoloras.

El patrón anormal de contracciones uterinas durante el embarazo se caracteriza por ser dolorosas o causar molestias a la paciente, y su frecuencia supera la máxima normal para la edad gestacional del embarazo. Esto se traduce de manera práctica en tener cuatro ó más contracciones durante 20 minutos de evaluación clínica.

Se debe, adicionalmente, realizar el examen abdominal con la intención de buscar otras patologías causantes de dolor, o el motivo de consulta de la paciente.

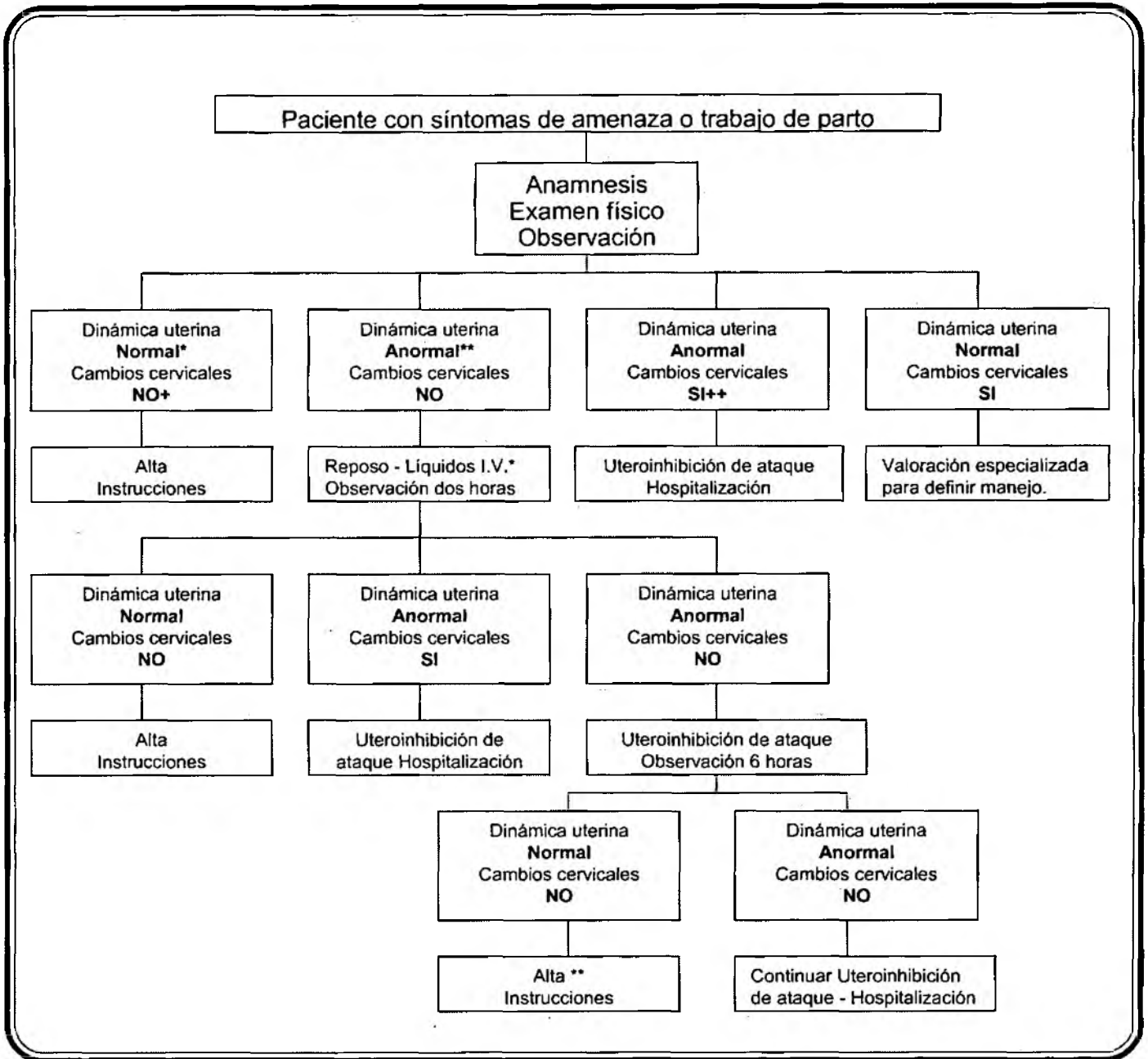
- Exploración ginecológica

Llevar a cabo exploración de los genitales externos, además de examen con espéculo de los genitales internos cuando se considere pertinente. Realizar un tacto vaginal para valorar las características del cérvix uterino determinando su posición, consistencia, dilatación y longitud. Valorar la presencia y características de las descargas cervicovaginales. (5).

6. ABORDAJE Y MANEJO DE LAS PACIENTES

Luego de valorar adecuadamente las pacientes con síntomas y signos sugerentes de amenaza o trabajo de parto prematuro, es probable que el médico se enfrente a una de las siguientes situaciones, para lo cual se recomienda abordar la paciente según el siguiente flujograma:

FLUJOGRAMA DE ABORDAJE DE LA PACIENTE (6)



*Dinámica uterina Normal:

4 ó menos contracciones en 20 minutos

**Dinámica uterina Anormal:

más de 4 contracciones en 20 minutos

+ Cambios cervicales NO:

longitud mayor de 2 cm y dilatación menor de 2 cm

++ Cambios cervicales SI:

longitud menor de 2 cm y dilatación mayor de 2 cm

* Los líquidos intravenosos corresponden a una carga de 500 - 1000 cc de Solución Salina al 0.9%, o Hartman en 20 - 30 minutos y luego 100 - 150 cc por hora, o 16 a 32 gotas por minuto en macrogotero.

** En esta situación, de acuerdo con las condiciones, otra conducta podrá ser tomada.

6.1 Actitud general y ayudas complementarias ante el diagnóstico de amenaza o trabajo de parto prematuro

La actitud general ante el diagnóstico de amenaza o trabajo de parto prematuro se debe basar en las consideraciones de riesgos y beneficios de la continuación del embarazo, permitiendo un manejo sobre la base de los antecedentes, la edad gestacional y las condiciones obstétricas del embarazo.

Un 30% de las APP se resuelven espontáneamente y no progresan a parto prematuro. De manera general, el 30% de los partos prematuros son espontáneos, inexplicados o idiopáticos, 30% derivados de embarazos múltiples y 25% por infecciones del tracto urinario, hemorragia preparto, incompetencia cervical y anomalías uterinas congénitas.

Es importante realizar actividades tendientes a lo siguiente:

Descartar una causa desencadenante. Esto incluye descartar una infección urinaria o vaginal, una infección amniótica, rotura prematura de membranas y un desprendimiento precoz de la placenta.

Teniendo en cuenta lo anterior, se debe realizar:

- Hemograma y sedimentación.
- Directo y Gram de flujo.
- Citoquímico de orina y/o urocultivo. (5) (6).

Es válido el inicio de terapéutica antibiótica para infección urinaria y/o vaginal, con los hallazgos clínicos y/o cintilla o citoquímico de orina sugerentes de infección. Se debe tener en cuenta que muchas infecciones urinarias o vaginales pueden ser desencadenantes de actividad uterina anormal, sin desarrollo de amenaza de parto prematuro.

Para el caso de la rotura prematura de membranas, la amnionitis o el desprendimiento prematuro de la placenta, el enfoque y manejo se harán de acuerdo con lo considerado para esas situaciones. (5).

- Ultrasonido gestacional

Se pueden excluir de la necesidad de ultrasonido gestacional aquellas pacientes que posean ultrasonidos recientes, y que por la clínica no se sospeche un cambio en la condición de la madre o el feto que ameriten repetirlo. El ultrasonido gestacional debe documentar el peso fetal, presentación, localización placentaria, perfil de crecimiento fetal, volumen de líquido amniótico y otras condiciones fetales que pudieran ser causa o influir en el manejo de la amenaza de parto prematuro.

- Ultrasonido transvaginal para la valoración del cérvix durante el embarazo (Cervicometría).

La infundibulización que compromete más del 50% de la longitud del cérvix y una longitud cervical menor de 25mm se asocian con un incremento del riesgo de parto prematuro. Sin embargo, la mayor utilidad de la cervicometría es para identificar las pacientes que no son probables que tengan un parto prematuro (Valor Predictivo Negativo), con lo cual se pudieran evitar tratamientos, hospitalizaciones, alteraciones emocionales y sociales derivadas de un falso diagnóstico de trabajo de parto prematuro. (2) (8) (9) (10).

Tomando en cuenta lo anterior, el ultrasonido transvaginal sería útil en pacientes que presentan dificultades para el diagnóstico, como dudas o falta de claridad frente a los cambios cervicales, o que posean factores de riesgo de alta probabilidad de parto prematuro. No es útil en aquellas pacientes que la valoración clínica del cérvix revela de manera clara e indudable la presencia o falta de cambios cervicales. (5).

6.2 Uteroinhibición.

Sólo se realizará uteroinhibición de ataque durante 48 a 72 horas.

Los objetivos fundamentales (indicaciones) de la uteroinhibición son:

- Retardar el parto hasta lograr el efecto de los esteroides en la maduración pulmonar.
- Permitir el transporte de la materna cuando sea necesario.
- Evitar el parto prematuro por causas temporales autolimitadas como la pielonefritis, cirugía abdominal, etc., las cuales es improbable que causen recurrencia de trabajo de parto prematuro.
- Edad gestacional mayor de 24 y menor de 36 semanas. (5) (10) (11).

Se consideran contraindicaciones generales para la uteroinhibición las siguientes: Muerte fetal, anomalía fetal letal, corioamnionitis, vigilancia fetal no tranquilizadora, restricción de crecimiento intrauterino, hemorragia materna con inestabilidad hemodinámica, preeclampsia severa o eclampsia, y las relacionadas con el medicamento que se vaya a emplear. (5).

MEDICAMENTOS

Primera Opción

Nifedipina oral de 10mg.

Como tocolítico, la nifedipina se inicia con 10 mg orales. Si las contracciones persisten se repite esta dosis cada 20 minutos hasta un máximo de 40 mg en la primera hora de tratamiento. Si la actividad uterina se normaliza se continúa con 10 mg cada 4 a 6 horas por 48 horas.

La nifedipina parece ser el primer tocolítico para mejorar los resultados perinatales, aún sin reducir los partos prematuros, por mayor efectividad para retardar el parto en comparación con los betamiméticos, disminuyendo los ingresos de los neonatos a las unidades de cuidados intensivos, menor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, no producir efectos adversos importantes en humanos en las indicaciones obstétricas, así como una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento. (12).

Después de la administración oral de cápsulas de 10 mg, se inicia la acción en menos de 20 minutos, con una vida media de 1.3 horas. La dosis en pacientes embarazadas debe ser mayor que en las no embarazadas, y a intervalos más cortos para tener el mismo efecto. Esta medicación se debe controlar con pulso, tensión arterial, síntomas o signos de efectos adversos o intolerancia al medicamento para definir su continuación. La nifedipina GITS (N- oros) de liberación sostenida y prolongada no es útil para usarse como tocolítico ni en la preeclampsia. (13).

Segunda Opción

Terbutalina venosa: Inicio de 2.5 a 5 microgramos por minuto con dosis máximas hasta 25 microgramos por minuto. Esto se logra con una mezcla de 500 ml de solución salina al 9% y 5 ampollas de terbutalina de 0.5 miligramos, iniciando a razón de 30 ml por hora (2.5 ug/min.) a 60 ml por hora (5 ug/min.) hasta por 48 horas.

Terbutalina subcutánea: Dosificación inicial de 0.25 mg (1/2 ampolla SC). Si las contracciones persisten se repite esta dosis cada 30 minutos hasta por cuatro dosis. Si la actividad uterina se normaliza se continúa 1/2 ampolla (0.25 mg) subcutánea cada 4 a 6 horas hasta por 48 horas.

Los betamiméticos prolongan el embarazo en promedio de 48 horas, pero no mejoran los resultados perinatales. Potencialmente tienen efectos colaterales graves y contraindicaciones. El efecto colateral más grave es el edema agudo del pulmón (1/350). Se han reportado 25 muertes maternas por esta causa. Comparados con placebo no se encuentran beneficios neonatales significativos.

Los betamiméticos producen en la madre vasodilatación generalizada, aumento del gasto cardiaco de 40 a 60%, náusea, temblor, ansiedad. Atravesan la barrera placentaria y pueden producir en el feto: hipokalemia, hipoglicemia, hiperglicemia, taquicardia, hiperlipidemia. No deben usarse antes de las 24 semanas y producen taquifilaxis. No se puede ser negligente con los efectos adversos para la salud de la madre. (12) (13).

Indometacina

Es el único que disminuye la frecuencia del parto pretérmino, pero no mejora los resultados perinatales. Tiene tendencia al aumento de la mortalidad perinatal o morbilidad neonatal severa (enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular). No se debe estimular su uso hasta tener resultados de ensayos clínicos controlados y bien diseñados.

Tercera opción

Sulfato de magnesio en infusión venosa: Inicio con dosis de carga de 4 a 6 g en 20 a 30 minutos y luego dosis de 2 g por hora. Lo anterior se logra con una mezcla de 500 ml de solución salina al 0.9 % mas 5 ampollas de sulfato de magnesio al 20% (2 g por ampolla de 10 ml), suministrando inicialmente 200 ml (4 g) a 300 ml (6 g) en 20 a 30 minutos, y luego se infunde a 110 ml por hora (2 g por hora) o 18 gotas por minuto en macro gotero y por 48 horas.

El mecanismo mediante el cual el sulfato de magnesio inhibe la contracción uterina se desconoce, pero parece estar relacionado con actividad calcio antagonista.

Contraindicaciones: Hipocalcemia, miastenia grave, insuficiencia renal. Efectos adversos maternos: náusea, vómito y cefalea.

Efectos adversos fetales: Disminución en la variabilidad de la fetocardia y depresión respiratoria al nacimiento.

Complicaciones: Edema pulmonar, depresión respiratoria, hipotensión, hipotermia.

Control: Eliminación urinaria mayor de 30 ml/hora, reflejos osteotendinosos mayor o igual a ++, frecuencia respiratoria mayor de 15/min.

Antídoto: Gluconato de calcio.

6.3 Maduración pulmonar

Se considera beneficioso y útil estimular la maduración pulmonar con el uso de esteroides para gestaciones entre las 24 y 34 semanas. Se debe

considerar la maduración pulmonar luego de la semana 34, sólo en aquellas pacientes que tengan entidades que retrasen la madurez pulmonar como la diabetes mellitus gestacional, o en los casos donde se haya documentado inmadurez pulmonar por alguna prueba.

Únicamente se administrará un solo ciclo de esteroides para lograr la madurez pulmonar, ya que la administración repetida no ha mostrado beneficios, y por el contrario se han evidenciado mayores riesgos con la repetición de los ciclos.

MEDICAMENTOS

Primera opción:

Betametasona 12 mg intramuscular, cada 24 horas, por dos dosis. Se puede aplicar la segunda dosis a las 6 o 12 horas en casos en que se sospeche parto en menos de 12 - 24 horas.

Segunda opción:

Dexametasona 6 mg intramuscular cada 12 horas por cuatro dosis. (9)

BIBLIOGRAFÍA

1. Creasy R. K. Iams J. Preterm labor and delivery. En Creasy R. and Resnik R. *Maternal Fetal Medicine*. 4th Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1999.
2. Amon E. Premature Labor. En Winn H. N. and Hobbins J. C. *Clinical Maternal-Fetal Medicine*. New York. The Parthenon Publishing Group. 2000.
3. Stubblefield P. Causes and Prevention of Premature Birth: An Overview. En Fuchs A. Fuchs F. Stubblefield P. *Preterm Birth - Causes, Prevention and Management*. Second Edition. New Cork. Macgraw - Hill, Inc. 1993.
4. Svigos J.M. Robinson S. Vigneswaran R. Threatened and actual preterm labor including mode of delivery. En James D. Steer P. Weiner C. Gonik B. *High Risk Pregnancy - Management Options*. Second Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1999.
5. Romero D. Guía para la atención de la paciente que consulta por síntomas de amenaza de parto prematuro. Sin publicar.
6. Cabero LI, Cerqueira MJ. Protocolos medicina materno fetal (Perinatología). Hospital Universitario Materno Infantil. Valle de Hebrón. Barcelona. 2ª ed. Ergon 2000 :56-60.
7. Preterm delivery: Incidente and complications, causes and prevention. En Sebire N.J. Carrol S.G. Nicolaides K.H. *Preterm prelabour Amniorrhexis*. London. The Parthenon Publishing Group. 1996.
8. Johnson J, Iams J. Prediction of prematurity by transvaginal ultrasound assessment of cervix. *Up To Date* 2001 (9) 3.
9. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Management of Preterm Labor. Summary, Evidence report/ technology. 18.AHRQ. Publication (01) E020 2000.
10. Asan S, Romero S, Bevy SM, Dang K, Blackell SC, Tradwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length < 15mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm deliver. *Am J Obstet Gynecol* 2000 vol 182(part 1): 108-113.
11. Haygriv S, Caritis S. Inhibition of preterm labor. In *Up To Date* 2001.(9) 3.
12. Tsatsavis V, Papatsonis D, Coffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or betaadrenergic agents. A metaanalysis. *Obstetric Ginec* 2001. 57 (5) part 2.
13. Dimitios MN, Papatsonis DMN, Lok CAR, Bos JM, Geign HP, Dekker GA. Calcium channel bloquers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Europ J of Obstetric and Gynecology and Reproductive Bilogy* 2001. 97: 122-140.
14. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson AT. Tocolytics for preterm labor: a systematic review, *Obst Gynecol* 1999 (94) 5 , 864-77.

EVALUACIÓN CONSULTADA

PARTO PREMATURO, TRABAJO DE PARTO PREMATURO Y AMENAZA DE PARTO PREMATURO

1. A cuál de las siguientes definiciones corresponde el parto que ocurre luego de la semana 20 de gestación y antes de completada las 37 semanas de gestación, independiente del peso del producto al nacer:
 - a. Labor de parto prematuro
 - b. Amenaza de parto prematuro
 - c. Amenaza de aborto
 - d. Parto pretérmino
 - e. Labor de parto prematuro retenido

- 2.Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con el pronóstico del producto de un parto prematuro:
 - a. La edad gestacional es el mejor predictor de sobrevida después de las 29 semanas
 - b. El peso al nacer es el mejor predictor de sobrevida antes de las 29 semanas
 - c. Cerca de 25% de los sobrevivientes de 23 semanas de gestación o menos están libres de anomalías cerebrales severas
 - d. Pasadas las 36 semanas la frecuencia de dificultad respiratoria disminuye sustancialmente
 - e. Todas las anteriores

- 3.Cuál de los siguientes corresponde a un factor de riesgo importante para el parto prematuro espontáneo:
 - a. Preeclampsia
 - b. Gestación múltiple
 - c. Restricción del crecimiento intrauterino fetal
 - d. Abrupecio de placenta
 - e. Sufrimiento fetal

- 4.Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con el diagnóstico del trabajo o la labor de parto prematuro:
 - a. Muchas veces no se logra documentar con exactitud el evento hasta que el proceso está totalmente establecido y muy avanzado
 - b. El diagnóstico de labor o trabajo de parto prematuro, basado en la percepción de las contracciones, es correcto en más del 80% de las veces
 - c. El diagnóstico de labor o trabajo de parto prematuro se basa en la presencia de contracciones uterinas persistentes, con o sin acompañamiento de cambios en la dilatación y/o el borramiento del cérvix al examen digital
 - d. Los síntomas y signos tempranos del trabajo de parto prematuro son muy raros antes del término en las pacientes con embarazos normales
 - e. El ablandamiento y el borramiento cervical parecen tener un menor valor predictivo de inminente trabajo o labor de parto prematuro que otros hallazgos del examen cervical

- 5.Cuál es la mejor conducta en el caso de una paciente que se presenta con síntomas de trabajo de parto prematuro y en la evaluación se encuentra que la dinámica uterina es anormal y NO hay cambios cervicales:
 - a. Alta con instrucciones
 - b. Reposo, líquidos IV y observación
 - c. Hospitalización para uteroinhibición de ataque
 - d. Valoración por especialista para definir manejo
 - e. Uteroinhibición ambulatoria

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

CLAUDIA LUCÍA ARROYAVE HOYOS

Toxicóloga Clínica

Docente de Farmacología y Toxicología
Universidad de Antioquia y CES

NANCY YANETH ANGULO CASTAÑEDA

Residente de Toxicología Clínica

Se denomina interacción medicamentosa a toda aquella modificación que se produce sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción o el efecto de un fármaco debido a la administración concomitante de otros fármacos, alimentos, bebidas o contaminantes ambientales.

La posibilidad de ocurrencia de una interacción aumenta con el número de medicamentos que se estén administrando concomitantemente. Cuando se consumen hasta cinco medicamentos, la probabilidad de interacción globalmente es del 4%; entre 6 y 10 fármacos se tiene un riesgo del 10% y así sucesivamente.

CLASIFICACIÓN

Existen muchas formas de clasificar las interacciones según el criterio que se utilice para ello, de tal manera que se pueden estratificar de la siguiente manera:

1. Según el sentido de la interacción

Interacciones de sinergia

Cuando existe una interacción que produce efectos sinérgicos significa que se incrementa el efecto del fármaco; esta sinergia puede ser de dos tipos: de sumación o de potenciación. El primer caso se presenta usualmente cuando los medicamentos o sustancias tienen el mismo mecanismo de acción. El segundo caso se da cuando los fármacos producen el mismo efecto por mecanismos de acción diferentes, como por ejemplo la combinación de beta-2 agonistas como la Terbutalina con bloqueadores muscarínicos como el bromuro de ipratropium, cuya función es broncodilatación pero por mecanismos diferentes.

El peligro que tienen las interacciones de sinergia, desde el punto de vista clínico, es que pueden dar lugar a manifestaciones tóxicas de las sustancias que intervienen en la interacción.

Interacciones de antagonismo

En las interacciones de antagonismo se produce una disminución del efecto de los fármacos. Desde el punto de vista clínico, el peligro que comportan es la ineficacia de uno o de los dos fármacos implicados en la interacción. Ejemplo de ello sería el tratamiento de la galactorrea con medicamentos agonistas dopaminérgicos como la Bromocriptina, y concomitantemente utilizar medicamentos antidopaminérgicos como la Metoclopramida.

2. Según las consecuencias que produzcan

Interacciones beneficiosas

Se caracterizan porque son interacciones cuyo objetivo es potenciar la acción de un medicamento con la administración de otro. Ejemplo de esto

a) Interacciones de absorción: Las interacciones de absorción pueden tener dos tipos de consecuencias:

Modificar la cantidad del fármaco que se absorbe, ya sea incrementando o disminuyendo la cantidad de fármaco que llega al sitio de acción.

Modificar la velocidad de absorción. Si la velocidad de absorción disminuye la consecuencia puede ser un fallo terapéutico o un retardo en la aparición de la acción del fármaco.

La cantidad de fármaco que se absorbe a través de la mucosa del sistema digestivo depende fundamentalmente de varios factores tales como la cantidad de fármaco que se encuentra en forma no ionizada. Para ello el pH del medio donde se produzca la absorción juega un papel importante y sus modificaciones alteran la cantidad de fármaco absorbido: la disolución del fármaco, la velocidad de vaciamiento gástrico o de la motilidad intestinal, presencia de alimentos que puedan interactuar con los fármacos y alterar su absorción.

Un ejemplo de una interacción farmacocinética relacionada con la absorción sería la del Captopril con inhibidores de la secreción gástrica, ya que se disminuiría la absorción del primero porque el medicamento requiere de medio ácido para ser absorbido.

b) Interacciones de distribución: En este aspecto las interacciones claves son aquellas que están relacionadas con la fijación de fármacos a las proteínas plasmáticas, y que por tanto presentan competencia para su unión. La mayoría de las veces están implicadas la albúmina y la glicoproteína ácida en estos procesos.

El número de puntos de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es limitado y la propia naturaleza de esta unión hace que fármacos compartan los mismos sitios de fijación y puedan competir por ellos. Como consecuencia de ello, un fármaco puede ser desplazado de sus puntos de fijación por otro que tenga mayor afinidad o consiga una concentración mayor. La consecuencia inmediata es el incremento de la fracción libre del primero con el consiguiente aumento de su efecto farmacológico. Cuanto mayor sea la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas, mayor trascendencia tiene la interacción porque proporcionalmente se incrementa más la fracción libre. De hecho, este tipo de interacciones tiene importancia solamente para los fármacos que tienen más de un 90 por ciento de fijación proteica, y además tienen un pequeño volumen de distribución.

Ejemplo de estas interacciones se presenta cuando se combinan medicamentos como quinolonas con Warfarina. Esto hace que se aumenten las fracciones libres de la Warfarina, con el consiguiente efecto anticoagulante mayor y posiblemente la presencia de sangrados anormales.

c) Interacciones en el metabolismo: Las interacciones en el metabolismo tienen lugar, fundamentalmente, en los sistemas enzimáticos localizados en el hígado. El más implicado e importante es el sistema de isoformas del citocromo P-450 (CYP), del cual depende el metabolismo de la mayoría de los fármacos. Por ello la mayor parte de las interacciones se producen por interferencias en su funcionamiento, ya que es el sistema enzimático que se puede inducir o inhibir.

Las interacciones en el metabolismo se producen cuando dos o más fármacos utilizan la misma vía. Si esta vía es saturable puede producirse un aumento de la concentración plasmática de uno de los dos fármacos porque no puede ser metabolizado en el tiempo que es habitual.

La interacción de inducción enzimática se produce cuando uno de los fármacos incrementa la actividad enzimática, incrementando el metabolismo del otro fármaco. Por lo general, la iniciación del proceso de inducción se da entre los 2 a 7 primeros días, y puede durar entre 15 días a un mes dependiendo de los medicamentos.

Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática pueden ser de dos tipos:

La duración del efecto del fármaco inducido es más corta, lo que obliga a replantearse la dosis.

La producción de metabolitos es más rápida, lo que puede llevar a la saturación del sistema encargado de su eliminación, y por lo tanto a su acumulación en plasma, que puede llegar a alcanzar concentraciones tóxicas.

El Fenobarbital, a manera de esquematizar lo anteriormente dicho, se comporta como un inductor enzimático de varios sistemas microsomales, disminuyendo las concentraciones de Amiodarona, Warfarina, Omeprazol y Diazepam, entre otros.

Cuando se produce una interacción por inhibición se disminuye el aclaramiento del fármaco debido a que el metabolismo se inhibe y se prolonga su vida media de eliminación, lo que también obliga muchas veces a cambiar la dosificación. En estos casos las consecuencias clínicas son de aumento del efecto del fármaco inhibido, prolongación de la duración del efecto, y muchas veces incremento de los efectos adversos y de su toxicidad.

La Fluoxetina, por ejemplo, es un medicamento inhibidor del sistema microsoma CYP 3-A4 que metaboliza medicamentos como el Midazolam o Verapamilo por ejemplo, lo cual implica aumento de los efectos de estos últimos.

Generalmente la inhibición generada por estos medicamentos exhibe su máxima intensidad a las 24 horas, y puede permanecer hasta por 2 ó 3 días después de la última dosis, a no ser que los medicamentos tengan vidas medias muy largas.

El anterior aspecto es importante debido a que señala que este tipo de interacción difícilmente se puede contrarrestar por la toma de los medicamentos a diferentes horas del día.

d) Interacciones de eliminación: Las interacciones de eliminación tienen lugar, principalmente, en el riñón como órgano fundamental excretor de los fármacos y sus metabolitos a través de sus tres mecanismos básicos: la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular.

A través de la filtración glomerular se elimina la fracción libre, es decir, la fracción del medicamento que no está unido a proteínas; por tanto, los fármacos que reducen el flujo renal podrían disminuir esta eliminación.

Ejemplo de esta situación sería la de darle a un paciente litio para un trastorno afectivo bipolar (medicamento cuyo mecanismo de excreción es por filtración glomerular), y combinarlo con AINES (medicamento que al inhibir la producción de prostaglandinas disminuye el flujo sanguíneo renal, especialmente en pacientes que dependen de éstas para mantener este flujo como sería el caso de un paciente con falla cardíaca). Esta interacción aumentaría las concentraciones de litio y favorecería su toxicidad, ya que es un medicamento con rango terapéutico estrecho.

En el túbulo renal el proceso de reabsorción por difusión pasiva depende del grado de ionización de los fármacos que se encuentren en la luz tubular, y por lo tanto los cambios en el pH de la orina facilitan o reducen la reabsorción tubular. Es así como el Fenobarbital en el túbulo renal, en medios alcalinos (como por ejemplo con la administración de bicarbonato de sodio), puede reabsorberse más fácilmente ya que predominaría en formas no iónicas.

En cuanto a la secreción tubular de algunas sustancias, éstas pueden bloquear la eliminación de los fármacos disminuyendo su aclaramiento renal y prolongando su vida media de eliminación.

Todas estas interacciones llevan a un aumento o disminución de la eliminación de los fármacos, llevando a fallo terapéutico o toxicidad. Se sabe, por ejemplo, que el Trimetoprim y el Captopril pueden inhibir la secreción tubular de la digoxina, generando incremento en sus niveles con la aparición de efectos tóxicos.

Interacciones físico-químicas

Estas dependen de los compuestos de los fármacos. Ellas pueden ocurrir entre un fármaco y una solución o entre dos o más fármacos que se encuentren en la misma solución. Son clasificadas como de carácter físico y de carácter químico. La primera se puede presentar cuando hay una incompatibilidad de solubilidad, mientras que la segunda se puede dar cuando se produce un cambio de pH que puede afectar al otro.

Cuando existen cambios en las características de la solución que se va a administrar o que ya se está administrando, en cuanto a color, presencia de precipitados o turbidez, se hace necesaria la inmediata suspensión de la administración.

Un ejemplo de estas interacciones puede ser la que ocurre con la eliminación de rifampicina que se hace a través de las lágrimas; ésta puede alterar la transparencia de los lentes de contacto más flexibles. Otro ejemplo de interacciones de este tipo es la dilución de la fenitoína en dextrosa, la cual inactiva el medicamento; por tanto se debe administrar en solución salina. Existen, además, interacciones entre los excipientes de una formulación y la sustancia activa que son muy importantes a nivel de la industria farmacéutica.

Interacciones con alimentos:

Los alimentos contienen numerosas sustancias que pueden interactuar con los fármacos, no sólo durante la absorción, sino en su distribución, metabolismo y eliminación.

Algunos alimentos pueden formar, con los fármacos, complejos de difícil absorción, lo que les impide alcanzar concentraciones eficaces en plasma. Un ejemplo es la formación de un complejo que evita la absorción cuando se administran alimentos ricos en calcio con tetraciclinas.

La velocidad de vaciamiento gástrico puede estar disminuida por algunos tipos de alimentos: comidas muy calientes o con alto contenido en grasa. Esta disminución del vaciamiento produce retraso en la absorción, y por consiguiente un efecto más retardado.

Existen muchos medicamentos que ven reducida su absorción por la ingesta concomitante de alimentos; ejemplos de ellos son: Captopril, Carbidopa, Cefradina, Cloroquina, Didanosina, Digoxina, Doxiciclina, Fenitoína, Isoniazida, Minociclina, Paracetamol, Penicilamina y Sulfonamida, entre otros.

Hay fármacos cuya absorción, y por lo tanto su biodisponibilidad, aumentan cuando se administran junto con alimentos. Los alimentos pueden favorecer una mayor solubilidad en el estómago, un incremento en la disolución, una reducción de la fijación a proteínas o al aumento del flujo esplácnico, que contribuye a una mayor absorción.

Algunos ejemplos de fármacos que al ser administrados con alimentos aumenta su absorción son: Ciclosporina, Espironolactona, Griseofulvina, Ibuprofeno, Itraconazol, Nitrendipino, Nitrofurantoína, Propranolol, Tramadol.

Las dietas hiperproteicas inducen un incremento del metabolismo oxidativo al aumentar el contenido enzimático de los citocromos, el cual disminuye la vida media de eliminación de muchos fármacos. Por el contrario, las dietas hipoproteicas pueden reducir el flujo renal con disminución del clearance, de creatinina y de numerosos fármacos, llegando a producirse un aumento de sus efectos. La trascendencia de estas interacciones es desconocida, pero es importante tenerlas presente en caso de fallo terapéutico o de aparición de toxicidad.

Interacciones con plantas medicinales

La gran diversidad de productos, su gran utilización por parte de los pacientes, y la falta de comunicación al médico hace que esta interacción sea cada vez más tenida en cuenta. Un ejemplo importante es el *Hipericum perforatum* o Hierba de San Juan, que es una de las plantas medicinales más utilizadas. Este es un inhibidor enzimático de las isoenzimas CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9, lo que da lugar a disminución de las concentraciones plasmáticas de otros fármacos que sean sustratos de estas enzimas, con la consiguiente reducción de sus efectos.

También puede producir interacciones farmacodinámicas porque tiene efecto inhibitorio de la monoamino-oxidasa (MAO); por tanto podría interactuar con otros medicamentos que tengan el mismo mecanismo de acción como la Moclobemida.

Interacciones con otras sustancias

El alcohol puede producir numerosas interacciones, las cuales se dividen en dos clases:

a) Las que se producen por modificaciones en el metabolismo. Por ejemplo, el Disulfiram inhibe la aldehído deshidrogenasa que es una enzima que cataliza la reacción de oxidación del acetaldehído, el cual es el primer producto de metabolismo del alcohol e impide su transformación en ácido acético.

La acumulación de acetaldehído da lugar a un cuadro clínico muy típico y muy molesto para el paciente conocido como "efecto antabuse", que cursa con náuseas, vómitos, sudoración profusa, taquicardia, etc. Otros fármacos que producen similar cuadro son: Tinidazol, Metronidazol, Isoniazida, etc.

Otro efecto importante que tiene el alcohol es que puede ser inductor enzimático, alterando el metabolismo de otros medicamentos, como se expuso anteriormente.

b) Las que se producen por el efecto del alcohol sobre el SNC. El uso concomitante de medicamentos con acciones depresoras del SNC, como son los opioides, benzodiazepinas, fenotiazinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, entre otros, puede potenciar dicho efecto llevando al paciente al coma.

COMPLICACIONES

Casos conocidos por tener riesgo de que se den interacciones son pacientes VIH positivos, epilépticos, tuberculosos y los que toman medicamentos contra la migraña. Las dos grandes complicaciones que se pueden dar en las interacciones medicamentosas son el fallo terapéutico y el riesgo de toxicidad. Los principales factores de riesgo para presentar una interacción, y por ende una complicación, son:

Polifarmacia: Se puede minimizar tratando de priorizar los tratamientos y valorando de forma continua el riesgo - beneficio de cada medicamento recetado.

Ancianos: Muchos adultos mayores pueden necesitar varios fármacos para tratar problemas que sufren simultáneamente. El metabolismo del medicamento se ve afectado por los cambios existentes en la fisiología del anciano.

Insuficiencia renal y hepática: Todas las circunstancias que pueden afectar la farmacocinética de un medicamento pueden aumentar el riesgo de interacción medicamentosa. La insuficiencia renal y hepática son buenos ejemplos. La malnutrición avanzada también puede afectar la farmacocinética al alterar la capacidad de adhesión a las proteínas plasmáticas.

REGLAS QUE SE SUGIEREN PARA DISMINUIR EL RIESGO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Nunca se deben utilizar simultáneamente medicamentos que estén contraindicados. Por ejemplo, la combinación de Cisaprida con Eritromicina tiene un riesgo elevado de provocar torsades de pointes, lo que puede poner en peligro la vida.

Algunas combinaciones deben evitarse siempre que se pueda, y sólo deberían utilizarse en circunstancias especiales y habiéndose tomado las precauciones correspondientes. Por ejemplo, la combinación de anticoagulantes y AINES aumentan el riesgo de sangrado.

Los fármacos que se administran, si se toman las precauciones requeridas, sólo se pueden administrar conjuntamente cuando los parámetros del paciente se vigilan de cerca. Por ejemplo, la Amiodarona puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales y aumentar el riesgo de sangrado profuso.

Existen otros fármacos que no tienen precauciones claras de interacciones. En este caso es el médico quien debe valorar si la combinación es apropiada (por ejemplo dos medicamentos cuya actividad anticolinérgica se pueda sumar) y tomar las precauciones necesarias en casos especiales (por ejemplo al combinar drogas citostáticas con Ciclosporina).

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una interacción medicamentosa cuando el paciente está recibiendo medicamentos y aparecen signos y síntomas que no se correlacionan con la enfermedad actual.

TOMA DE DECISIONES

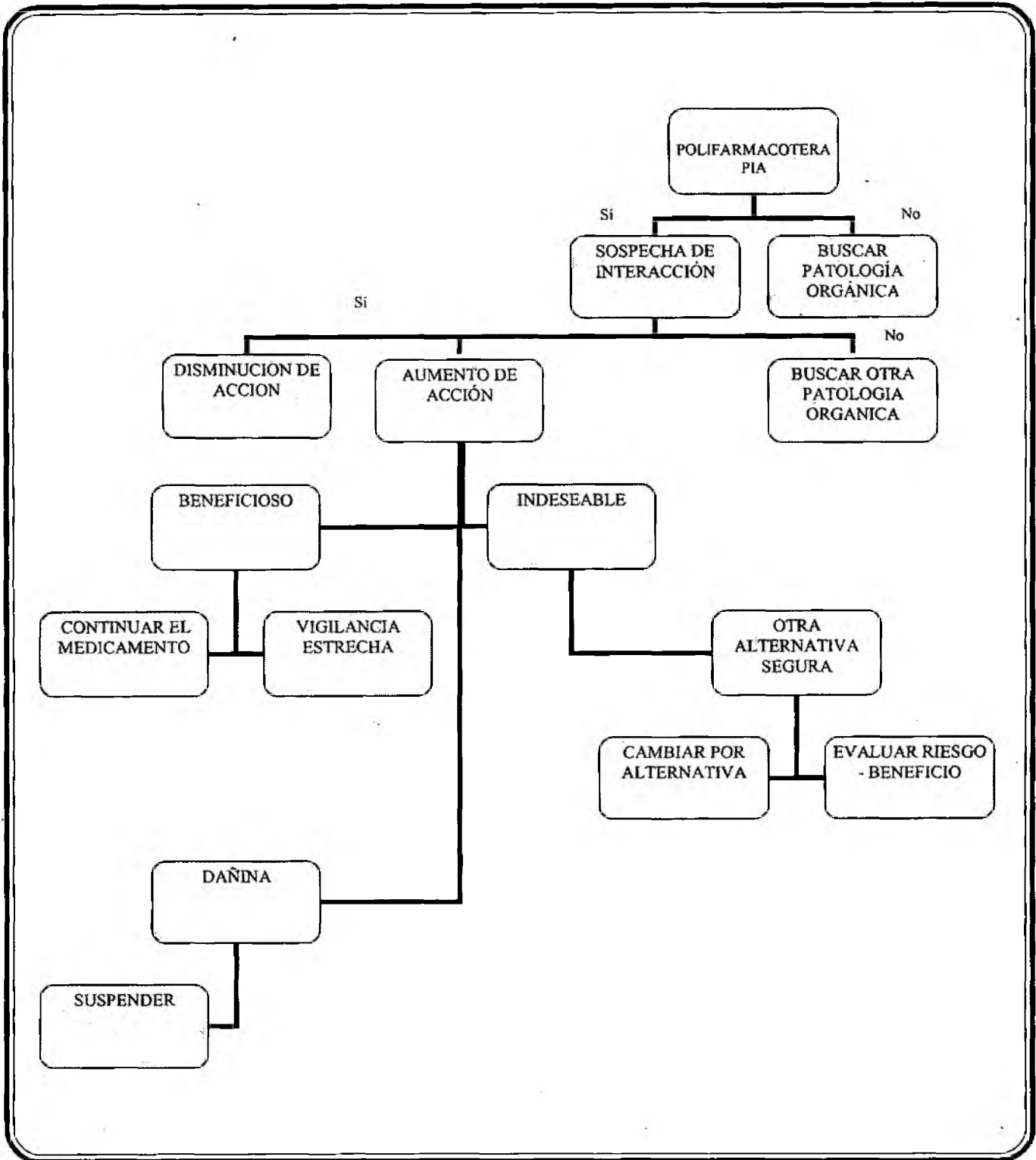
El poder eliminar los factores que modifican la respuesta a los fármacos siempre es deseable porque da lugar a que la eficacia de los tratamientos sea bastante predecible, y sobre todo porque disminuye la posibilidad de que aparezcan complicaciones como pueden ser reacciones adversas o toxicidad.

Algunos de estos factores de distorsión no se pueden eliminar porque dependen de características del paciente o aspectos inmodificables en relación con la evolución de la enfermedad. Sin embargo otros sí son eliminables, o por lo menos algo se puede hacer por disminuir la influencia que puedan tener sobre la respuesta a los fármacos.

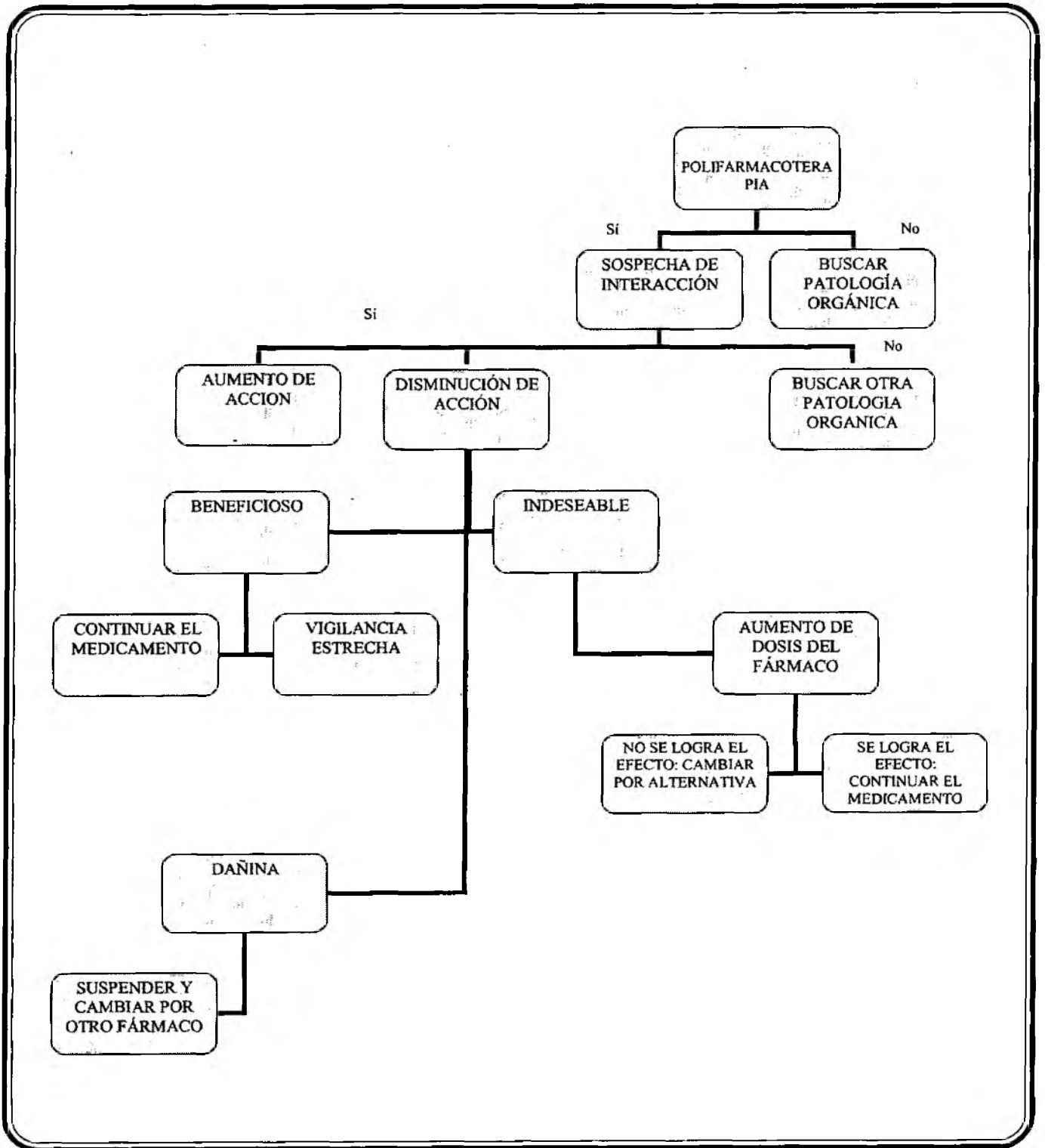
La decisión básica que se debe tener está basada en el paciente y la gravedad que conlleve el no administrarle los medicamentos implicados; es decir, en aquellas interacciones en que es necesaria la continuación del medicamento se debe seguir y ajustar la dosis, y en aquellas en que no es necesaria la administración de medicamento, éste se debe suspender.

A continuación se propone un flujograma para enfocar la toma de decisiones cuando el médico se enfrenta a una interacción medicamentosa.

FLUJOGRAMA: SUGERENCIA ANTE EL CASO DE UNA INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA QUE IMPLIQUE AUMENTO DE ACCIÓN DEL FÁRMACO



FLUJOGRAMA: SUGERENCIA ANTE EL CASO DE UNA INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA QUE IMPLIQUE DISMINUCIÓN DE ACCIÓN DEL FÁRMACO



TRATAMIENTO

Una vez hecho el diagnóstico, o por lo menos haber sospechado una interacción medicamentosa, se debe proceder a conocer muy bien los fármacos que se están utilizando, y relacionarla con los signos y síntomas del paciente. Se debe tener también acceso a información sobre ésta, ya sea por Internet o por libros. Algunas direcciones electrónicas sugeridas son las siguientes:

Vademecum internacional:

www.vademecum.medicom.es

British National Formulary:

www.bnf.org/bnf

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos:

www.portafarma.com

Microbosome:

www.microbosome.com

Se debe proceder con lo siguiente, luego de tener un conocimiento sobre las interacciones en cuestión:

1. Prevención de la interacción proporcionando a los pacientes el tratamiento farmacológico más sencillo posible y con el menor número de medicamentos.
2. Evitar dar tratamientos sintomáticos.
3. Vigilancia estrecha posterior a la adicción de un tratamiento para detectar interacciones.
4. Vigilar la modificación en la evolución que presente el paciente.
5. Suspender, reducir, aumentar o sustituir el fármaco, una vez haya aparecido la interacción y de acuerdo con la gravedad y necesidad del paciente por este fármaco.
6. Vigilar estado general del paciente que puede alterar la farmacocinética del fármaco, es decir, su función hepática o renal.
7. Determinación de las concentraciones sanguíneas del fármaco, lo cual puede ayudar, no sólo a diagnosticar una interacción, sino también a establecer las medidas posológicas adecuadas para evitarla o compensarla.

CASO CLINICO

Paciente de 40 años de edad, hombre, con antecedentes de síndrome depresivo, tratado por dos años con Amitriptilina y Perfenacina en dosis desconocidas. Después de permanecer asintomático y sin medicación durante los cuatro años siguientes, el paciente comenzó a experimentar un síndrome depresivo cinco meses antes de ingresar, por lo que se inició un tratamiento con 20 mg al día de Citalopram. Este fármaco sólo pudo administrarse durante dos semanas, al asociarse a la aparición de confusión, dificultad miccional y estreñimiento. Una vez retirado, su psiquiatra formuló de nuevo Amitriptilina en dosis de 50 mg diarios.

El efecto inicialmente favorable del fármaco al transcurrir cuatro meses de tratamiento permitió que se remitiera a su médico de familia para su control. Al apreciarse un leve empeoramiento de los síntomas, se decidió asociar a la Amitriptilina, 20 mg diarios de Paroxetina.

Durante las 24 - 48 horas posteriores al cambio terapéutico, el paciente debió trasladarse al servicio de urgencias de un hospital al experimentar, de forma rápidamente progresiva, disminución de la conciencia, confusión, náuseas y debilidad general. En la exploración, el paciente presentaba obnubilación, desorientación e imposibilidad para recordar los eventos ocurridos desde el cambio terapéutico, aunque sí recordaba algunos acontecimientos previos.

Se encontró midriasis bilateral débilmente reactiva sin trastorno oculomotor, leve hipertonia en 'rueda dentada' en extremidades, hiperreflexia osteotendinosa, mioclonías espontáneas en las extremidades, sudación profusa, taquicardia, hipertensión y retención urinaria. Los exámenes complementarios (TC cerebral y análisis de sangre) fueron normales. Ante la sospecha de Síndrome Serotoninérgico se hospitalizó, se retiró toda la medicación antidepressiva, y se instauró un tratamiento con líquidos endovenosos y otras medidas de soporte general. Durante las 48 horas siguientes, el paciente experimentó una evolución favorable hasta la resolución total de los síntomas.

Analisis

La Amitriptilina es un fármaco clasificado como antidepresivo tricíclico, su mecanismo de acción es la inhibición de la recaptura de neurotransmisores tipo noradrenalina, serotonina, entre otros.

Por su parte, la Paroxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, cuyo perfil anticolinérgico es menor que el de los antidepresivos tricíclicos.

Analizando lo anterior, este paciente estaba recibiendo dos fármacos que por mecanismos diferentes aumentan en la hendidura sináptica la serotonina, es decir, que es una interacción farmacodinámica, de tipo potencializadora, y por ello el paciente presentó un cuadro llamado Síndrome Serotoninérgico.

Discusión

El Síndrome Serotoninérgico es una complicación asociada a la sobredosis, al incremento de la dosis o al inicio del tratamiento con fármacos con efecto serotoninérgico, de incidencia real no conocida, aunque muy probablemente infradiagnosticado. Su causa es la estimulación excesiva de los receptores 5-HT_{1A}, localizados en el tronco y la médula espinal y, posiblemente, de los 5-HT₂.

El estímulo genera aumento de la síntesis o liberación de serotonina, o al utilizarse inhibidores de su recaptación o de su metabolismo— o sus agonistas. Además de los relacionados directamente con fármacos, es posible encontrar casos asociados a interacciones farmacológicas debidas a la introducción de agentes no serotoninérgicos en un tratamiento previo con éstos, como la asociación de Amoxicilina-clavulánico y Venlafaxina, de Risperidona y Paroxetina, de Tramadol e Iproniacida, o de derivados herbales como el *Hypericum perforatum* y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS).

El Síndrome Serotoninérgico se caracteriza por una tríada clínica (alteraciones mentales, trastornos autonómicos y signos neurológicos), que típicamente se desarrolla de una forma rápida durante las 24 horas siguientes a la administración o al aumento de la dosis del fármaco o los fármacos implicados. Aunque no se han descrito hallazgos analíticos específicos ni constantes, sí se ha observado la elevación discreta de la CK, la leucocitosis, la disminución de la concentración de bicarbonato o datos de insuficiencia renal aguda o coagulación intravascular diseminada en los casos complicados.

En este caso clínico, el haber introducido dos fármacos que aumentan la serotonina, se produjo un Síndrome Serotoninérgico que requirió manejo específico y urgente.

BIBLIOGRAFIA

1. Flórez J. "Farmacología humana". Ed. Masson S.A. Barcelona, 2003.
2. Del Río J. "Farmacología Básica". Ed. Síntesis S.A. Madrid, 1996.
3. Manual del residente de Farmacología Clínica. Varios Autores. Ed. ENE publicidad S.A. Madrid, 2002.
4. Rang HP, et al. "Farmacología". Ed. Elsevier. Madrid, 2004.
5. Prescrire Rédaction. "Eviter les interactions médicamenteuses". Rev Prescrire 1995; 15 (151):354-360.
6. "General considerations and outline survey of some basic interaction mechanisms". In: Stockley IH Drug Interactions 6th ed. Londres: The Pharmaceutical Press; 2002: 1-14.
7. Prescrire Rédaction. "Interactions médicamenteuses 2002". Les risques de torsades de pointes. Rev Prescrire 2002; 22(229): 437.
8. Prescrire Rédaction. "Syncope et inhibiteurs de la cholinestérase". Rev Prescrire 2003; 23(245): 836.
9. Prescrire Rédaction. "Effets indésirables musculaires de les statines". Rev Prescrire 2003; 23(241): 509-514.
10. Benet LZ y Hoener BA. "Changes in plasma protein binding have little clinical relevance". Clin Pharmacol Ther 2002; 71(3): 115-121.
14(142): 418-419.
11. Prescrire Rédaction. "Creatinine: calculer la clairance." Rev Prescrire 2003; 23(242): 617-618.
12. Barla C et al. "Étude comparative des banques de données d'interactions médicamenteuses." Thérapie 1992; 47: 449-453.
13. Hojer J, Personne M, Skagius AS, Hansson O. "Serotonin syndrome: several cases of this often overlooked diagnosis [abstract]." Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1660.
14. Graudins A, Stearman A, Chan B. "Treatment of the serotonin syndrome". Emerg Med Clin North Am 2000; 18: 317-25.
15. Stembach H. "The serotonin syndrome." Am J Psychiatry 1991; 148: 705-13.
16. Birnes P, Coopin D, Schmitt L, Lauque D. "Serotonin syndrome: a brief review." CMAJ 2003; 168: 1439-42.

EVALUACIÓN CONSULTADA INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

1. En relación con los antihipertensivos Propranolol y Captopril, se puede afirmar que:
 - A. El Captopril, al igual que el Propranolol, se deben tomar con el estómago vacío.
 - B. El Captopril, al igual que el Propranolol, se deben tomar con el estómago lleno.
 - C. El Captopril se debe suministrar con el estómago vacío y el Propranolol con el estómago lleno.
 - D. El Captopril se debe suministrar con el estómago lleno y el Propranolol con el estómago vacío.
 - E. Ambos medicamentos se pueden suministrar en cualquier momento, pues el estado de repleción gástrica no afecta su biodisponibilidad.
- 2.Cuál de las siguientes plantas tienen potente efecto inductor:
 - A. Digitalis purpurea.
 - B. Hioscianus niger.
 - C. Hipericum perforatum (Hierba de San Juan).

D. Atropa belladonna.

E. Cannabis sativa.

3. Cuáles son las complicaciones presentadas ante la presencia de una interacción medicamentosa:

A. Respuesta terapéutica adecuada.

B. Toxicidad medicamentosa.

C. Reacciones alérgicas.

D. Reacciones idiosincráticas.

4. ¿Cuál de los siguientes medicamentos debe ser protegido de la luz, a fin de que conserve sus propiedades farmacológicas?

A. Nitroglicerina.

B. Nitroprusiato de sodio.

C. Morfina.

D. Adrenalina.

E. Todos los anteriores.

5. Las interacciones medicamentosas pueden ser, EXCEPTO:

A. Sinérgicas.

B. Farmacocinéticas.

C. Frecuentes.

D. Graves.

E. Intravasculares.

CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE CÉRVIX

MAURICIO BORRERO FRANCO

Ginecólogo Oncólogo egresado del Instituto Nacional de Cancerología
y Universidad Pontificia Javeriana
Ginecoobstetra de Instituto Ciencias de la Salud-CES de Medellín
Médico Cirujano de Universidad de Antioquia

Actualmente profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Coordinador de la Sección de Oncología Ginecológica. Asesor de Oncología de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia).

INTRODUCCIÓN

¿Por qué agrupar estas dos entidades en un mismo manual? La razón es muy sencilla: estos dos tumores son los más frecuentes en nuestra población femenina. El de cérvix ocupa el primer lugar con una incidencia de 31 por 100.000 mujeres, y el de mama es el segundo con 25 por 100.000¹. Los números son impresionantes, pero más aterradora es la triste realidad de cada mujer y cada familia que se enfrentan a este diagnóstico. No hay que olvidar que la mujer es el principal sustento afectivo, y muchas veces económico, de las familias.

La sola mención de la palabra cáncer provoca en todos profundo temor. Si se pide imaginar la peor de las muertes, la mayoría pensarán en el lento y doloroso proceso de la muerte de aquél que sufre de cáncer. Casi todos han visto sucumbir a esta terrible enfermedad a uno o varios seres queridos.

Quizá lo más frustrante es saber que 30% de los casos de cáncer se puede prevenir a través de cambios en el estilo de vida, y otro 30% se puede impactar de manera efectiva por medio del diagnóstico precoz². Para el cáncer cérvix y el de mama se dispone de pruebas de tamización tan efectivas como la citología cervicouterina y la mamografía. Pero no sólo es importante la tamización en los asintomáticos; es tanto o más importante reconocer los signos y síntomas que deben orientar hacia el diagnóstico de estas entidades, y así evitar los retrasos que con tanta frecuencia se ven en el manejo de estas pacientes.

En esta publicación se hará un recuento sobre los factores más relevantes en cuanto a etiología, patología, factores de riesgo, tamización, sintomatología y diagnóstico, así como el tratamiento del cáncer de cérvix y el cáncer de mama.

CÁNCER DE CÉRVIX

I. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

El útero se divide en cuerpo, istmo y cérvix. El cérvix (tomado de igual término del latín que significa cuello) constituye la porción más inferior del útero, y es una estructura fibromuscular de forma cilíndrica o cónica que protruye hacia la vagina. Su soporte está dado por los ligamentos cardinales y uterosacros que se extienden desde el aspecto lateral y posterior del cérvix hasta la pared pélvica, y en conjunto se conocen como parametrios. Normalmente mide 3 a 4 cm de longitud, y consta de exocérvix, que es la porción visible desde la vagina, y endocérvix, que es la porción que comunica con el istmo uterino. En el centro del exocérvix se encuentra el orificio cervical externo, que se continúa en dirección cefálica hacia el istmo con el canal endocervical.

El exocérvix está tapizado por un epitelio escamoso no queratinizado, similar al de la vagina, mientras el canal endocervical está recubierto por un epitelio cilíndrico mucosecretor que se invagina formando criptas llamadas glándulas endocervicales. Las células del epitelio escamoso exocervical contienen abundante glucógeno en su citoplasma, factor responsable de que capten la solución yodada de lugol, mientras que las del epitelio

columnar endocervical no la captan. La glicogenación y captación del lugol es signo de una maduración y desarrollo normales del epitelio escamoso; este factor se aprovecha para identificar clínicamente zonas con maduración anormal o alterada (por ejemplo en lesiones malignas y premalignas).

La confluencia de los dos epitelios se denomina Unión Escamo Columnar (UEC); la localización de esta unión de epitelios varía durante la vida de una mujer, y depende de factores como la edad, estado hormonal, uso de contraceptivos y eventos fisiológicos como el embarazo. El epitelio columnar es monoestratificado, ocupa la parte más central del orificio cervical y su color a simple vista es rojo intenso, mientras que el epitelio escamoso es poliestratificado, más grueso y rosado pálido por no dejar traslucir el bien irrigado estroma. La diferencia de colores y grosor de ambos epitelios hace que la UEC pueda ser apreciada con la sola visualización directa del cérvix, aplicando un espéculo vaginal.

Durante la infancia, la UEC se localiza cerca al orificio cervical externo. Ya en la vida reproductiva y bajo el influjo estrogénico, el cérvix aumenta de tamaño y el epitelio columnar endocervical tiende a evertirse. Esto hace que la UEC se desplace hacia el exocérnix. Dicho fenómeno se exagera durante el embarazo, cuando gran parte del exocérnix se puede ver tapizado por epitelio endocervical. Esta condición fisiológica se denomina ectropión o ectopia, la cual debido a que el epitelio columnar es de color rojo, se puede confundir con erosión. Por último, al iniciarse la menopausia, y como resultado de la disminución de estrógenos y la resultante atrofia del cérvix, la UEC se desplaza en sentido cefálico hacia el canal endocervical. Es por eso que en la mayoría de mujeres mayores no puede verse dicha unión durante el examen vaginal.

II. PATOLOGÍA Y TERMINOLOGÍA CITOLÓGICA

A. Zona de Transformación, Metaplasia Escamosa y Displasia

Cuando el epitelio columnar endocervical se ubica en el exocérnix se ve expuesto al pH ácido de la vagina; dicha noxa induce un proceso normal de metaplasia hacia epitelio escamoso, lo cual hará que la UEC se desplace hacia el sitio de la metaplasia. Esta zona de cambios variables de metaplasia se denomina Zona de Transformación (ZT).

En las etapas iniciales de ese proceso de conversión de un epitelio en otro ocurre normalmente una fase de metaplasia inmadura; la mayoría de veces ésta culminará en la exitosa formación de un epitelio escamoso maduro. Sin embargo, en una proporción pequeña de mujeres estas células inmaduras pueden transformarse en células atípicas o displásicas, las cuales proliferan de manera descontrolada para dar origen a cambios premalignos del cuello (Neoplasia Intraepitelial Cervical, o NIC). Estos, a su vez, pueden regresar a la normal o persistir, hacerse más severos, y al cabo de unos años progresar a cáncer invasor de cuello uterino³.

El responsable de la transformación de las células metaplásicas inmaduras en displásicas es el Papiloma Virus Humano (PVH), agente infeccioso del cual se hablará más adelante.

Debe quedar claro, entonces, que la inmensa mayoría de los cánceres cervicales se originan en la zona de transformación.

B. Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC)

En la historia natural del cáncer invasivo de cuello uterino existe una fase prolongada de enfermedad preinvasiva, caracterizada por cambios variables de anomalías (displasia) en las células del epitelio que pueden revertir, permanecer estables o terminar en cáncer invasor cervical⁴. Mientras esos cambios estén confinados al epitelio y no haya ruptura de la membrana basal, se habla de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) que es la entidad precursora del cáncer infiltrante.

Tradicionalmente se han reconocido tres grados de severidad del NIC, de acuerdo con la proporción del epitelio que esté comprometido en el examen microscópico. Se habla entonces de NIC I o displasia leve cuando las alteraciones están confinadas al tercio basal, de NIC II o displasia moderada si están comprometidos dos tercios, y de NIC III o displasia severa si los cambios se dan en todo el espesor del epitelio (Figura 1).

El NIC III equivale a carcinoma in situ, por lo cual los dos términos se pueden utilizar indistintamente.

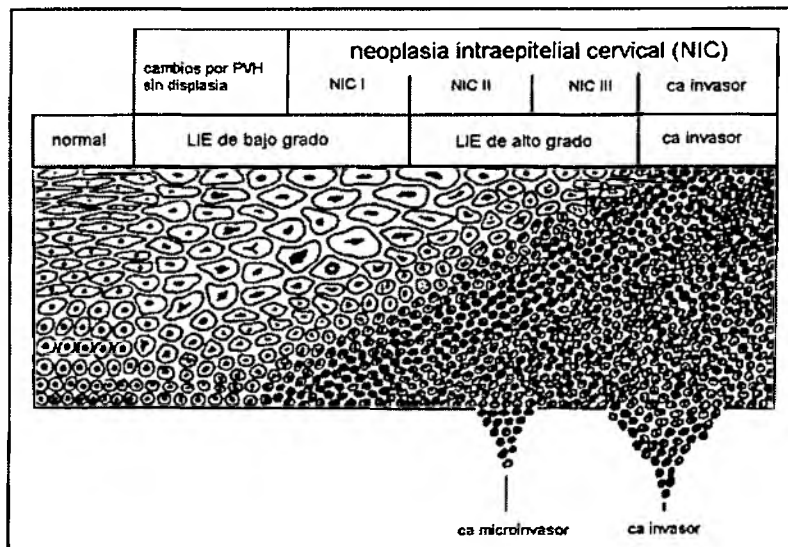


Figura 1. Precursores de carcinoma escamocelular y sus equivalencias terminológicas

(adaptado de Blaustein5). PVH: Papiloma virus humano; LIE: Lesión intraepitelial; ca: cáncer.

Cada uno de estos tres cambios preinvasivos tiene una probabilidad diferente de regresar a lo normal, persistir o progresar a cambios más severos, o eventualmente a carcinoma invasor. El NIC I rara vez termina en carcinoma invasor, y tiene la mayor posibilidad de revertir a normal; pero el NIC II y III tienen mayor probabilidad de persistir y progresar a lesión invasiva (Tabla 1).

Ésta es la premisa en la que se basa la estrategia actual de tamización y prevención del cáncer de cuello uterino con citología cérvico vaginal. Se ha reconocido que existe una secuencia de eventos carcinogénicos previos a la instalación del cáncer invasivo que se da en varias fases; se trata de detectar a las pacientes en esas fases y tratarlas antes de que se desarrolle cáncer invasor. La detección se hace tomando un raspado de células del exo y endocérvix, las cuales se extienden en una placa y son analizadas al microscopio por una histotecnóloga o patólogo, quienes buscan si hay cambios compatibles con displasia.

Los hallazgos anormales en la citología vaginal se clasifican según la nomenclatura NIC, expresándose como "alteraciones celulares compatibles con NIC I" (o con NIC II, o NIC III, según sea el caso). Esta nomenclatura NIC viene siendo reemplazada por el sistema Bethesda de clasificación, que se revisa a continuación.

Tabla 1: Historia Natural de Lesiones Preinvasivas de Cuello Uterino

Tipo de NIC	Regresión %	Persistencia %	Progresión a NIC III (%)	Progresión a Cáncer invasor %
NIC I	44-88	22-36	9-12	0.3-1
NIC II	33-83	30-35	17-22	5
NIC III	8-41	35-60		12-72

C. Sistema Bethesda de Reporte de Citología Vaginal

En la actualidad se ha cambiado la nomenclatura, y hasta cierto punto el enfoque de las entidades precursoras. El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos convocó dos paneles de expertos en 1988, y luego en 1991 en la ciudad de Bethesda, Maryland, con el fin de estandarizar y adecuar la nomenclatura de la citología vaginal acorde con los nuevos conocimientos alrededor de la enfermedad preinvasiva del cérvix^{5,6}.

En el nuevo sistema de clasificación se pasó de considerar tres entidades precursoras a sólo dos: lesión intraepitelial (LIE) de Bajo Grado, que incluye NIC I y cambios iniciales por infección por PVH, y lesión intraepitelial de alto grado, que cubre NIC II y III. Se acepta que las lesiones que tienen mayor probabilidad de progresión a cáncer son las de alto grado. Aunque se diseñó para reportar cambios en citología, también aplica a cambios histopatológicos; es decir, hallazgos en biopsias de cérvix. Hubo una última revisión de la terminología en el año 2001⁷.

En el sistema Bethesda se introdujeron también otros términos como "células escamosas atípicas de significancia indeterminada" (ASCUS por sus siglas en inglés), que se aplica para casos de anomalías celulares más marcadas que las atribuibles sólo a cambios reactivos, pero no tan definitivas como las que se ven en lesión intraepitelial.

El sistema Bethesda 2001 subdividió esta categoría en ASC-H (atipias en células escamosas, sin poder descartar lesión de alto grado) y ASC-US, cuando no hay indicios que hagan sospechar lesión de alto grado. Se introdujo una clasificación similar para aquellos casos de células endocervicales atípicas, que se expresa como AGC, atypical glandular cells (AGUS en la anterior terminología). En la tabla 2 se aprecia la correlación entre los diferentes sistemas de terminología.

Tabla 2: Correlación entre las diferentes terminologías usadas en Reporte de Citología Vaginal

Sistema de Displasia	Sistema NIC	Sistema Bethesda
Normal.	Normal.	Dentro de límites normales cambios benignos (infecciosos o reparativos). ASCUS.
Atipia.	Atipia coliocítica* sin displasia epitelial.	Lesión intraepitelial (LIE) de bajo grado.
Displasia leve.	NIC I	LIE de bajo grado.
Displasia moderada.	NIC II	LIE de alto grado.
Displasia severa.	NIC III	LIE de alto grado.
Carcinoma in situ.	NIC III	LIE de alto grado.
Carcinoma invasor.	Carcinoma invasor.	Carcinoma invasor.

* Presencia de células epiteliales con cambios característicos de infección por PVH, consistentes en un halo citoplasmático claro, perinuclear.

D. Cáncer Invasor

El tipo histológico más común es el escamocelular, que constituye 75% a 80% de todos los casos. Se divide en grados de acuerdo con la diferenciación de las células: grado I o bien diferenciado, grado II moderadamente diferenciado y grado III o mal diferenciado. Es controversial si esta graduación histológica tiene importancia en lo que respecta al pronóstico; de cualquier forma, el tratamiento no varía. También se dividen en queratinizantes o no queratinizantes, factor que tampoco altera el pronóstico ni la terapéutica.

Sigue en frecuencia el adenocarcinoma, cuya proporción ha aumentado lentamente por razones desconocidas; la proporción está entre 15 y 20%⁹. Habitualmente es de tipo mucinoso o endocervical; otros tipos son el endometrioides, el de células claras y el adenoescamoso.

IV. ETIOLOGÍA

No cabe duda que el agente causal de carcinoma cervical es transmitido sexualmente, ya que la enfermedad es rarísima en mujeres vírgenes. Múltiples estudios han demostrado de manera contundente que dicho agente es el papilomavirus humano (HPV o PVH por sus siglas). Pertenecen a la familia papovaviridae, y se reconocen alrededor de 100 tipos diferentes, de los cuales unos 30 afectan la región anogenital. Por su relación con el cáncer se clasifican en virus de alto y bajo riesgo oncogénico. Dentro del primer grupo están el 16, 18, 31, 33 y 58; éstos son los que más se asocian con lesiones de alto grado y cáncer invasor. El 16 y 18 son responsables del 70 a 80% de los tumores malignos de cuello uterino. Los principales del grupo de bajo riesgo son el 6 y el 11, y se asocian con condilomas anogenitales.

La infección se adquiere por contacto sexual a través de microtraumatismos del epitelio. El virus infecta las células de la capa basal del epitelio, permanece latente por un tiempo variable y puede tomar varios caminos: seguir latente en la basal replicándose muy lentamente, replicarse activamente e infectar capas más superficiales de células (infección productiva) pudiendo aparecer manifestaciones como condilomas o lesión de bajo grado, ser eliminado por el sistema inmune del individuo, o por último inducir cambios premalignos y eventualmente cáncer. El resultado final depende de una interacción compleja entre mecanismos inmunes del huésped, potencial oncogénico del virus y presencia de cofactores (cigarrillo, otras infecciones genitales, factores medioambientales, etc).

Es importante reconocer que la gran mayoría de individuos hacen infecciones transitorias y erradican el virus en unos meses. La reinfección con otros tipos es común.

Las infecciones transitorias silentes con PVH anogenital son extremadamente frecuentes. La incidencia acumulativa (a lo largo de toda la vida) de infección por PVH anogenital es del 70 a 80% en población general⁹. Sin embargo, sólo una proporción muy pequeña de individuos infectados desarrollan lesiones premalignas y malignas.

El mecanismo exacto por el cual ese infortunado desenlace ocurre no se conoce en su totalidad, pero es requisito que el DNA del virus se integre al del huésped y que la infección se haga persistente, cosa que no ocurre ni en infecciones transitorias ni en las que terminan en condiloma.

Se sabe que el virus ejerce su efecto oncogénico a través del bloqueo de las proteínas Rb (retinoblastoma) y p 53 del huésped, lo cual resulta en pérdida del control de la proliferación celular, disminución de capacidad reparadora de DNA e inmortalización celular.

V. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A. Lesiones Preinvasivas

Las lesiones preinvasivas no producen síntomas ni alteración alguna al examen físico; la única manera de detectarlas es utilizando el colposcopio, que es un microscopio binocular de bajo poder con el que se hace un examen visual magnificado del cuello, previa aplicación de sustancias como el ácido acético al 3-5% o el lugol.

Las zonas del epitelio con alto contenido de proteínas nucleares (p. ej. donde hay displasia) hacen una coagulación reversible con el ácido acético y toman un color blanquecino. En cuanto al lugol, ya se dijo, es captado sólo por el epitelio escamoso normal, glicogenado, y no ocurre captación en el epitelio displásico. De esta manera, y de acuerdo con cambios en el patrón vascular de la zona de transformación, el colposcopista dirige la toma de una biopsia.

B. Carcinoma Invasor

Cuando existe una lesión invasiva los síntomas más comunes son sangrado irregular, sangrado postcoital, flujo maloliente, dolor lumbar y dolor hipogástrico. Si el tumor está avanzado pueden presentarse uropatía obstructiva, edema de miembros inferiores, hematuria y hasta obstrucción intestinal baja. En las fases iniciales de la enfermedad, cuando la invasión al estroma es mínima, no se producen síntomas.

Al examen ginecológico se encontrará una lesión exofítica, ulcerada, de fácil sangrado que reemplaza parcial o totalmente el cérvix, y que puede extenderse hacia la vagina e infiltrar sus paredes. Menos comúnmente el tumor es de crecimiento endofítico, lo cual llega a dificultar la sospecha clínica, ya que la superficie cervical puede tener apariencia más o menos normal.

VI. TAMIZACIÓN DE CÁNCER CERVICOUTERINO CON CITOLOGÍA VAGINAL

Se entiende por tamización aplicar una prueba a una población asintomática para encontrar los posibles portadores de alguna patología de interés. Esa prueba debe ser relativamente simple, de bajo costo y alta aceptación; la citología cumple con estos requisitos. Los individuos que resulten positivos son sometidos a un procedimiento confirmatorio (colposcopia y biopsia en este caso); de comprobarse la enfermedad se hará el tratamiento pertinente.

El objetivo de la tamización en cáncer cervical es reducir la incidencia y mortalidad por carcinoma cervicouterino, por medio de la detección y tratamiento de pacientes que tengan lesiones precancerosas¹⁰.

La citología fue desarrollada por el Dr. George Papanicolaou en EEUU en la década de los 40. Allí se implementó su uso en 1945, y 30 años después se apreciaba una reducción del 70% en los índices de mortalidad por esta enfermedad. El riesgo de que una mujer norteamericana falleciera por esta enfermedad pasó de 41 en 10,000 a 5 en 10,000. Aunque no se han hecho ensayos clínicos controlados para comprobar su eficacia, se aceptan esos datos y otros similares de Canadá y Europa como prueba de su efectividad. Infelizmente, en países en desarrollo no se ha logrado un impacto tan dramático de las cifras, en parte porque los programas de tamización no llegan a toda la población en riesgo y esta enfermedad sigue cobrando muchas vidas año tras año.

Se recomienda que toda mujer se haga una primera citología a los 21 años ó 3 años luego de iniciar su vida sexual (lo que venga primero), y luego una anual por dos años más. Si esas tres citologías son normales y la paciente es de bajo riesgo, queda a discreción del médico tratante espaciar el intervalo a tres años. Los principales factores de riesgo son el alto número de compañeros sexuales (actuales o anteriores), tener un compañero promiscuo, edad temprana al primer coito, alta paridad, tabaquismo, inmunosupresión y exposición in utero a dietilestilbestrol.

La mayoría de laboratorios informan los resultados de citología con el sistema Bethesda. La tabla 3 es un esquema de la clasificación de acuerdo con dicho sistema.

Tabla 3: Esquema del Reporte Citológico en Sistema Bethesda 2001
CALIDAD DEL ESPÉCIMEN
Satisfactorio (presencia de componente de zona de transformación).
No satisfactorio (especificar razón).
INTERPRETACION
Negativo para lesión intraepitelial.
Presencia de microorganismos (gardenella, candida, herpes, etc).
Otros cambios no neoplásicos (cambios reactivos, atrofia).
Anomalías en células epiteliales escamosas
ASC-US (atipias en células escamosas de significado indeterminado).
ASC-H (atipias en células escamosas, no se puede descartar LIE de alto grado).
LIE de bajo grado.
LIE de alto grado.
Carcinoma invasor.
Anomalías en células glandulares
AGC (células glandulares atípicas; especificar si endocervical, endometrial o sin más especificación)
AGC favoreciendo neoplasia (especificar si endocervical, endometrial o sin más especificación).
Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS).
Adenocarcinoma invasor.

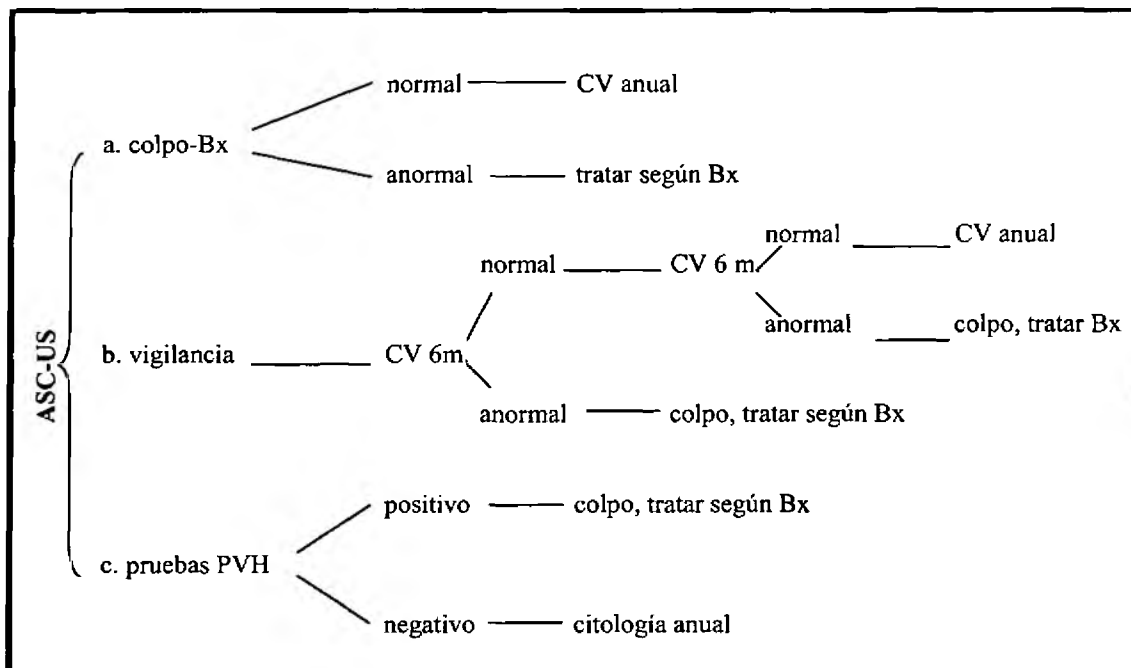
VII. NORMAS DE MANEJO DE PACIENTES CON CITOLOGÍA VAGINAL ALTERADA

Las normas que se presentan siguen, en términos generales, las recomendaciones del Instituto Nacional de Cáncer de EEUU y de la Sociedad Americana de de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) del 2001¹¹. Es primordial comprender que la citología vaginal no es un examen diagnóstico; es una prueba de tamización que escoge pacientes con alta probabilidad de tener una enfermedad. Por lo tanto hay que establecer la diferencia entre la norma de manejo de la paciente con citología alterada, que es lo que se verá a continuación, y el manejo de la paciente con confirmación por biopsia, que se revisa más adelante.

A. ASC-US

Se aceptan tres opciones de manejo: colposcopia, control citológico cada 4 a 6 meses hasta que se logren dos normales, o pruebas de detección de DNA de PVH de alto riesgo oncogénico (fig 1). Estas últimas aún no están disponibles en la mayoría de regiones de Colombia. En el seguimiento, cualquier hallazgo igual o peor que ASC-US se toma como anormal.

FLUJOGRAMA 1. MANEJO DE PACIENTES CON ASC-US



CV = citología vaginal, m = meses.

B. ASC-H

Se deben remitir todas a colposcopia y biopsia. Si la biopsia es anormal, el manejo será el del hallazgo respectivo; si la colposcopia-biopsia es normal, se revisará la placa de citología originalmente interpretada como ASC-H; en caso de que la revisión informe algo diferente a ASC-H, se procederá en consecuencia. De confirmarse ASC-H luego de revisión, se controlará en 6 y 12 meses con citología, remitiendo a la paciente si hay anomalías (ASC-US o peor). Si al cabo de 12 meses sigue normal, vuelve a control anual.

C. LIE de Bajo Grado en Citología

Estas pacientes tienen un chance de tener NIC II o III en la biopsia entre 15 y 30%, por lo que siempre se deben remitir a colposcopia y biopsia. El tratamiento se hará acorde con el resultado de ésta. Si la colposcopia biopsia es normal, se hará vigilancia con citología cada 6 meses por un año. Si éstas son normales, vuelve a control anual. Si alguna es anormal, se remite a colposcopia otra vez.

D. LIE de Alto Grado

Se remiten a colposcopia con curetaje endocervical. Si la biopsia es negativa para lesión de alto grado (NIC II o III), se considera que hay disociación citológico-colposcópica y se hará conización cervical diagnóstica. De igual manera se debe proceder si en la colposcopia no se pudo visualizar completamente la unión escamocolumnar (colposcopia no satisfactoria), y/o si el curetaje endocervical es positivo.

E. Manejo de Pacientes con AGC en Citología

Todas deben ser remitidas a colposcopia y curetaje endocervical. Si este estudio fuera negativo, la decisión de dejar en vigilancia (con citología en 4 meses) o conización diagnóstica sólo puede ser tomada por un clínico con experiencia.

F. Pacientes con Citología Sugestiva de AdenoCa in Situ (AIS)

También serán sometidas a colposcopia y curetaje endocervical, sin excepción. Si aquellos son negativos, la paciente será llevada a conización diagnóstica.

G. Pacientes Embarazadas con Citología Alterada

Se siguen las mismas normas; el embarazo no es contraindicación para colposcopia y biopsia de exocérnix. El curetaje endocervical está absolutamente contraindicado durante el embarazo.

VIII. NORMAS DE MANEJO DE PACIENTES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL CONFIRMADA POR BIOPSIA

Las siguientes recomendaciones siguen las normas emanadas de la Reunión Internacional de Consenso convocada por la ASSCP (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical), publicadas en 2003¹².

A. Pacientes con NIC I

Dadas las altas tasas de regresión espontánea, el manejo recomendado es ofrecer vigilancia con citología cada 6 meses por un año, o tratar de una vez si la paciente o médico así lo prefieren. Se insiste en que es más conveniente vigilar que tratar. Si ambas citologías de vigilancia son negativas, sigue citología anual; si se detecta ASC-US o más, se debe remitir a colposcopia.

Para el tratamiento se puede elegir entre conización o terapia ablativa. La primera se puede hacer con equipo de radiofrecuencia (cono Lletz) o con bisturí frío. La segunda con crioterapia, electrofulguración o láser. Para las que tienen colposcopia no satisfactoria o NIC I recurrente se recomienda conización. Como en la terapia ablativa no sale muestra de patología, debe realizarse previamente curetaje endocervical para descartar enfermedad en el canal.

B. Pacientes con NIC II y NIC III

Nunca se someterá a vigilancia una mujer con estos resultados. Las opciones de manejo son la conización, también con bisturí frío o Lletz, o la terapia ablativa. Sólo se ofrece terapia ablativa si la colposcopia es satisfactoria, y aún siéndolo, se debe contar con un curetaje endocervical negativo. Cuando hay NIC II-III recurrente se debe hacer conización.

El seguimiento post-tratamiento se hace con citología cada 4 a 6 meses hasta que haya tres negativas; después sigue anual.

C. Pacientes con Adenocarcinoma in Situ

Inicialmente se les hace como diagnóstico para descartar carcinoma invasor. Si se confirma la entidad preinvasiva el manejo recomendado es la histerectomía. Sólo en casos escogidos, y bajo supervisión de un experto, se hace manejo conservador con sólo conización.

D. Manejo de la Embarazada con NIC II y III

El manejo es expectante, vigilando a la paciente con colposcopia y citología cada 12 semanas hasta el parto. Ocho semanas post parto se practican una nueva colposcopia y citología, porque hasta 69% de las lesiones regresan. Si hay persistencia se hará el tratamiento según las normas.

IX. MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMA INVASIVO

A. Estadificación

El primer paso es determinar en qué fase se encuentra la enfermedad. Esto se hace por examen físico (tacto vaginorrectal) y rayos X de tórax, y en casos especiales con cistoscopia, rectosigmoidoscopia, urografía excretora y radiografías de hueso.

La clasificación utilizada es la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), descrita en la tabla 4.

B. Manejo de Tumores Microinvasores (IA₁ y IA₂)

El tumor se conoce en esta etapa como carcinoma microinvasor. El IA₁ se maneja con conización o histerectomía abdominal ampliada (incluye resección de un rodete vaginal). En cuanto al IA₂, el manejo es con histerectomía radical modificada y linfadenectomía pélvica. La histerectomía radical incluye resección total de parametrios y tercio superior de vagina; la radical modificada resección parametrial parcial.

C. Manejo de Estados Iniciales (IB y IIA inicial)

Se recomienda histerectomía radical y linfadenectomía pélvica y biopsia de ganglios paraaórticos. Igual tratamiento se puede ofrecer en estado IIA inicial. Si la paciente no es candidata a cirugía por morbilidad asociada, o si el tumor es voluminoso, se ofrece radioterapia. En aquellas que se operan y cuya patología reporta invasión estromal mayor en más del 50% del espesor del cérvix o compromiso ganglionar o de bordes de resección, el manejo se debe complementar con radioterapia.

Tabla 4. Estadificación FIGO del Cáncer de Cérvix Uterino

Estado 0	Carcinoma in situ.
Estado I	Carcinoma invasor confinado al cerviz.
IA ₁	Tumor invade menos de 3 mm, con extensión horizontal menor de 7 mm.
IA ₂	Invasión entre 3.1 y 5 mm, extensión horizontal menor de 7 mm.
IB ₁	Invasión mayor de 5mm, tumor mide menos de 4 cm.
IB ₂	Tumor mide más de 4 cm.
Estado II	Compromiso tumoral de parametrios sin llegar a pared pélvica y vagina sin llegar a tercio inferior.
IIA	Parametrios comprometidos parcialmente.
IIB	Compromiso de vagina.
Estado III	El tumor llega hasta la pared pélvica y/o hasta el tercio inferior de vagina.
IIIA	Compromiso tumoral hasta tercio inferior de vagina.
IIIB	Parametrios comprometidos hasta pared pélvica.
Estado IV	El tumor se sale de la pelvis o compromete mucosa rectal o vesical.
IVA	Compromiso de mucosa rectal o vesical.
IVB	Metástasis a distancia.

D. Manejo de Estados Localmente Avanzados (IIA avanzado, IIB, IIIA, IIIB)

Se utiliza la radioterapia concomitante con quimioterapia basada en cisplatino, que ha demostrado ventajas sobre la radioterapia sola^{13, 14}. La radioterapia se da en dos fases: inicialmente externa (teleterapia) y luego intracavitaria (braquiterapia).

E. Manejo del Estado IV

El tratamiento puede ser complejo. En algunos IVA seleccionados se da tratamiento similar al descrito para los localmente avanzados. A las demás pacientes se les ofrece sólo teleterapia pélvica con intención paliativa.

F. Pronóstico

El factor predictor más importante es el estado de la enfermedad. La tabla 6 muestra la sobrevida según este parámetro.

G. Seguimiento

Luego de finalizado el tratamiento se realizan citología y evaluación por el ginecólogo oncólogo cada 4 meses por dos años, luego cada 6 meses hasta el quinto año, y por último anualmente de manera indefinida.

Tabla 6. Sobrevida a 5 años según estado FIGO en pacientes con cáncer de cérvix

Estado	sobrevida (%)
IA	95
IB	80
II	65
III	35
IV	9

CÁNCER DE MAMA

I. ANATOMÍA

La mama es un órgano par conformado por una colección de tejido glandular apocrino y tejido graso que se ubica entre la piel y la pared torácica anterior. El componente glandular tiene como función producir leche y transportarla hasta el pezón. Cada mama está conformada por 15 a 20 unidades productoras de leche denominadas lóbulos, que a su vez se dividen en unidades más pequeñas llamadas lobulillos. Estos desembocan a un sistema de ductos que finalmente convergen en los conductos terminales del pezón. El drenaje linfático de la mama se dirige principalmente a los ganglios axilares, y en menor proporción a los mamilarios internos e interpectoriales.

II. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

De tiempo atrás se sabe de la relación estrecha del cáncer mamario con los estrógenos, y ahora se está descubriendo que los progestágenos tienen también mucha relación en su génesis. Al contrario de lo que ocurre en cerviz, en donde un virus es el promotor de la transformación celular maligna, en mama las hormonas endógenas y exógenas promueven la división celular y aumentan la probabilidad de que ocurran errores genéticos o que se expresen mutaciones¹⁵. Muchos de los factores de riesgo para esta enfermedad tienen, entonces, relación con exposición prolongada a hormonas.

Los principales factores de riesgo son la menarca temprana (por debajo de los 12 años), menopausia tardía (después de los 52), obesidad en la postmenopausia, nuliparidad o primer parto después de los 30 años, ingesta de terapia hormonal en la postmenopausia, edad, antecedentes familiares, ser portador de mutaciones genéticas como BRCA 1-2 y antecedentes personales de cáncer de mama y ovario.

Es importante destacar que, excluyendo la edad, 80% de las pacientes no tienen factores de riesgo conocidos. La edad de presentación más frecuente es entre los 50 y 59 años, pero el riesgo comienza a aumentar significativamente después de los 40¹⁶.

Hay enfermedades benignas de la mama que también aumentan el riesgo: los cambios proliferativos con y sin atipia. Entre los primeros se destacan la hiperplasia ductal, adenosis esclerosante, papilomas y cicatriz radial. Se asocian con riesgo relativo de cáncer de 2 (es decir, el doble comparado con quien no tiene esos factores). En el segundo grupo, cambios proliferativos atípicos, se encuentra la hiperplasia ductal con atipia, papilomas con atipia, hiperplasia lobulillar con atipia y neoplasia lobulillar, también conocida como carcinoma lobulillar in situ. El riesgo relativo varía entre 4 y 10¹⁷.

III. PATOLOGÍA

A. Carcinoma Invasor

Alrededor del 70% de carcinomas infiltrantes de la mama se denominan de tipo ductal; la verdad es que este nombre no es el más afortunado, ya que no se ha demostrado que se originen en los ductos. Una denominación más correcta sería "de ningún tipo especial" (no special type, otherwise not specified type en inglés), toda vez que su diagnóstico se hace excluyendo los otros tipos de tumores, éstos sí con criterios histológicos reconocidos: lobulillares, tubulares, mucinosos, medulares, papilares y cribiformes, que constituyen el 30% restante, en ese orden de frecuencia. Como la usanza ha generalizado el término carcinoma ductal, se mantendrá esta denominación.

Esta clasificación histológica es importantísima porque muchas decisiones terapéuticas se basan en ella; los tumores ductales y lobulillares son agresivos y se comportan como verdaderas enfermedades sistémicas (pueden dar metástasis desde sus inicios), mientras los otros tipos tienen un curso mucho más favorable.

Además del tipo histológico existe una graduación histológica que se aplica a los carcinomas ductales infiltrantes. Esta también tiene importancia desde el punto de vista de tratamiento y pronóstico. La utilizada en la actualidad es la de Scarff, Bloom y Richardson; se basa en la formación de túbulos, actividad mitótica y pleomorfismo nuclear, y asigna puntajes de 1 a 9. Si el puntaje es menor de 5, el tumor es grado 1; si es 6 ó 7, grado 2; un puntaje de 7 ó 9 asigna un grado 3.

B. Carcinoma In Situ

Con este nombre se conoce un extenso grupo de trastornos proliferativos no invasivos de la mama, que se dividen en carcinomas intraductales y carcinomas lobulillares in situ. Se van a considerar por aparte.

1. Carcinoma Intraductal

Esta entidad está constituida por un espectro amplio de lesiones no invasivas pero malignas, contenidas por la membrana basal de los ductos mamilarios. Las principales variantes histológicas son el papilar, cribiforme, sólido, micropapilar y comedocarcinoma. El factor común entre ellas es que pueden considerarse verdaderas precursoras de un carcinoma invasivo, el cual se origina a partir de la misma lesión o en su vecindad dentro de la misma mama. La probabilidad de progresión, si no se realiza el tratamiento adecuado, varía entre 14 y 32%¹⁸. El mayor riesgo de transformación a carcinoma invasor lo tienen el comedocarcinoma y las lesiones de grado nuclear alto.

2. Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS)

Contrario a lo que ocurre con el intraductal, el CLIS, más que un precursor, es un marcador de riesgo para carcinoma infiltrante en la misma mama o en la contralateral. Se ha visto que entre 10 y 20% de las pacientes desarrollan cáncer invasivo, el cual puede ser ductal o lobulillar infiltrante^{19,20}. Últimamente se ha recolectado evidencia de que el seno ipsilateral de todas maneras está expuesto a un riesgo 2 a 3 veces más alto que el contralateral²¹.

IV. TAMIZACIÓN

La premisa básica en tamización en cáncer de mama es detectar el tumor del menor tamaño posible, ojalá antes de que sea palpable, y/o cuando aún está in situ, ya que los tumores pequeños tienen mejor pronóstico. Adicionalmente, los tratamientos pueden ser menos mórbidos y más efectivos. En la actualidad se cuenta con tres instrumentos para hacer tamización: mamografía, autoexamen y examen clínico (hecho por personal de salud).

A. Mamografía

Estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que la tamización regular con este examen puede disminuir la mortalidad por cáncer de mama en un 25 a 30%²². La recomendación actual de la mayoría de gobiernos europeos, Canadá, e inclusive Colombia, es iniciar la mamografía de tamizaje a los 50 años, con una periodicidad anual o bianual. En Colombia rige la última recomendación. Sólo se ofrece después de los 70 años si las condiciones de salud física y mental de la paciente son buenas. Para la American Cancer Society el tamizaje debe iniciarse a los 40, con periodicidad anual²³.

De todas maneras se debe comprender que no es un examen perfecto. Su principal defecto es la falta de sensibilidad en mamas densas, donde se puede esperar hasta un 15% de falsos negativos. Además tiene un índice alto de falsos positivos: entre 23 y 50% de las pacientes que se la hagan de manera regular durante 10 años tendrá un reporte falso positivo; esto genera altos costos y gran ansiedad²⁴.

Para el reporte mamográfico se utiliza comúnmente el sistema BIRADS. En éste, los hallazgos imaginológicos se dividen en 7 categorías (ver tabla 7).

categoria	interpretación
0	Se necesitan estudios adicionales para dar una clasificación adecuada.
1	Negativo.
2	Hallazgo benigno.
3	Probablemente benigno.
4	Sugestivo de malignidad.
5	Altamente sospechoso de malignidad.
6	Cáncer ya diagnosticado.

*BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System del American College of Radiology.

La categoría 0 se utiliza cuando se necesitan más estudios para poder dar una clasificación. Generalmente se recomienda una ecografía para definir si la masa es quística o sólida, para luego hacer el manejo pertinente (ver adelante). Otras veces se requieren proyecciones adicionales o compresiones focalizadas

En las categorías 1 y 2 la recomendación es control anual o bianual, según sea el esquema de tamización que se siga. La categoría 3 se reserva para aquellas imágenes con alta probabilidad de ser benignas. La recomendación es controlar con mamografía en 6 meses para determinar estabilidad de la imagen. La probabilidad de cáncer no es mayor del 1 al 2%.

Cuando un hallazgo se categoriza BIRADS 4 ó 5 se debe proceder con biopsia. La probabilidad de cáncer es alrededor del 30 y 70% respectivamente.

B. Autoexamen

Hasta hace poco no había ningún estudio prospectivo randomizado que midiera su eficacia. Parece lógico suponer que si una mujer conoce su seno y tiene la rutina de examinárselo regularmente, logre detectarse un tumor mucho antes que aquella que no lo hace. De ahí que hubiera sido recomendado en casi todos los programas de tamización en el mundo.

Sin embargo, y para sorpresa de la mayoría de la comunidad médica, los resultados de los dos únicos ensayos prospectivos randomizados de autoexamen mamario (de reciente publicación) concuerdan en que esta intervención no es efectiva para disminuir mortalidad por cáncer de mama^{25, 26}; por el contrario, muestran un aumento en el número de biopsias innecesarias. Es por esto que los canadienses no recomiendan hoy por hoy su enseñanza, los americanos, por su parte, dejan que el médico y la paciente tomen la decisión a la luz de esta evidencia²⁷. Quizá esta última sea la recomendación más sensata.

C. Examen Clínico

No se ha realizado hasta la fecha ningún ensayo clínico que demuestre la efectividad de esta intervención. El Instituto Nacional de Cáncer de EEUU lo recomienda cada 3 años, entre los 20 y 39 años, y anual después de los 40²⁵. Próximamente la IARC (Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer) iniciará en la India un estudio prospectivo aleatorizado para medir la eficacia en cuanto a reducción de mortalidad por cáncer de mama del examen clínico, en conjunto con educación a la comunidad y acceso oportuno al diagnóstico y tratamiento en pacientes con síntomas mamarios²⁹. Esta intervención parece muy interesante por cuanto supone una disminución en costos frente a la tamización masiva con mamografía, la cual resulta muy onerosa para países en desarrollo.

IV. ABORDAJE DE LA PACIENTE CON SINTOMAS Y SIGNOS SUGESTIVOS DE CÁNCER MAMARIO

El principal motivo de consulta de las pacientes con cáncer mamario es el nódulo; también puede verse ulceración o retracción de piel y/o pezón, signos inflamatorios que semejan mastitis, eccema del pezón y secreción anormal por pezón (telorrea). La mastalgia es rara vez síntoma de cáncer; sin embargo, toda paciente mayor de 40 años que la presente debe someterse a mamografía diagnóstica.

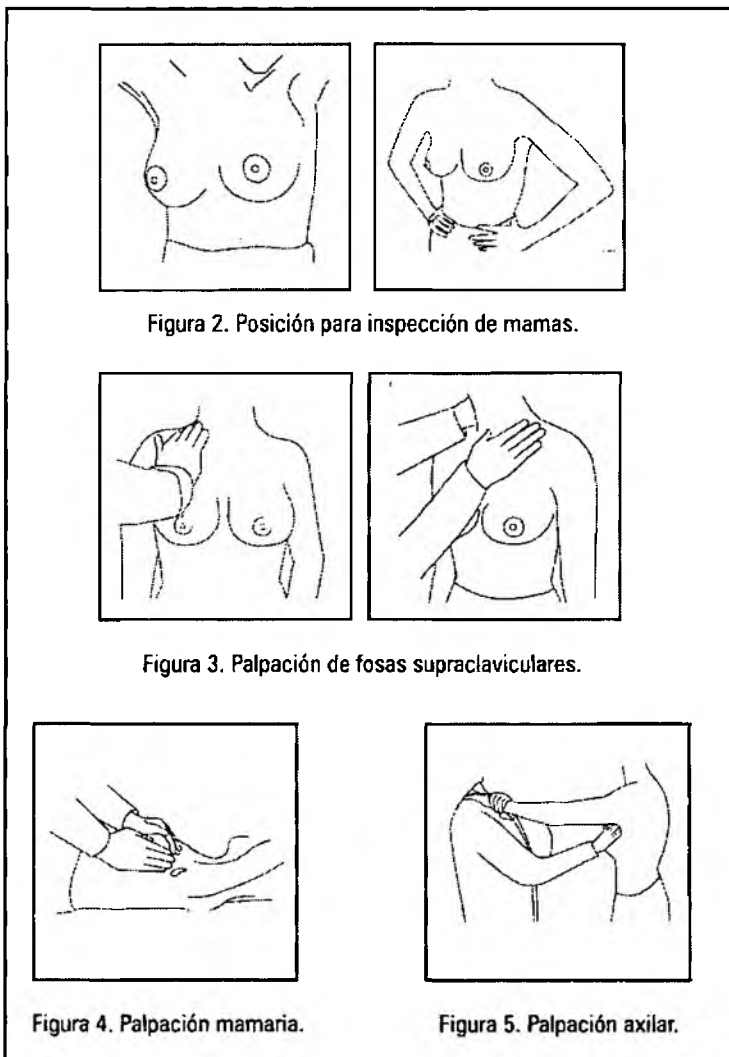
En poblaciones con acceso a la mamografía de tamización cobran importancia las alteraciones radiológicas como microcalcificaciones, asimetrías e imágenes nodulares sin anomalía palpable.

A. Interrogatorio y Examen Físico

El primer paso es realizar un buen interrogatorio, con énfasis en el motivo de consulta (tiempo de aparición, síntomas asociados, exámenes previos) y los factores de riesgo para cáncer: antecedentes personales, familiares, menarca, paridad, ingesta de terapia hormonal de reemplazo, etc.

Acto seguido se realiza un examen mamario completo. Se hace inspección y palpación de toda la mama y zonas de drenaje linfático: axilas y fosas supraclaviculares. Inicialmente se hace inspección con la paciente sentada; se le solicita que levante sus brazos por unos instantes mientras el examinador busca abultamientos o retracciones en el contorno de la mama. Luego coloca sus manos a lado y lado de la cadera y se repite la inspección (fig. 2). A continuación se palpan fosas supraclaviculares (fig 3), y luego, con la paciente en posición de cúbito y brazos colocados a lado y lado de la cabeza, se procede a la palpación (fig 4). Esta debe cubrir de manera sistemática todo el tejido mamario: de la clavícula hasta el surco inframamario y desde el esternón hasta la línea axilar media.

La palpación se realiza con los pulpejos del 2°, 3° y 4° dedos, que describen movimientos concéntricos y ejercen presión inicialmente suave, luego más firme, del tejido mamario sobre la pared torácica. Por último se hace una palpación de la axila. Esta se lleva a cabo con la paciente sentada, según ilustra la figura 5.



B. Enfoque de la paciente con Nódulo o Masa Palpable

Las principales causas de nódulo mamario palpable son macroquistes, fibroadenomas (tumor benigno), áreas de tejido glandular más prominentes, cáncer y necrosis grasa. El manejo se hace de acuerdo con la edad de la paciente, y a este respecto hay dos corrientes en la literatura: mayores y menores de 40 para unos, o de 35 años para otros. Se usará el límite de 40 años.

1. Mujer menor de 40 años

El primer paso es definir si la masa es quística o sólida, lo cual se puede hacer realizando punción y aspiración con aguja fina, (llamado PAF o BACAF-biopsia por aspiración con aguja fina) o ecografía, de acuerdo al nivel de entrenamiento del examinador. Cuando la masa es dudosa y se piensa que puede corresponder a tejido glandular, es prudente reexaminar a la paciente al ciclo menstrual siguiente, ojalá los primeros días post menstruales (día 4 a 7), o solicitar opinión de un segundo examinador, idealmente con más experiencia.

Debido a que el tejido mamario es muy denso en mujeres jóvenes, la mamografía no se utiliza de entrada. Sin embargo, siempre que haya sospecha de cáncer se debe solicitar como parte del estudio.

a. Lesión quística: Cuando se confirma un quiste, éste debe ser puncionado y evacuado; de allí la utilidad del BACAF en manos experimentadas: se realiza el diagnóstico y el manejo en un mismo paso.

Al puncionar un quiste el examinador debe mirar las características del líquido obtenido y palpar para comprobar si desapareció. Si efectivamente ha desaparecido y no es sanguinolento, se puede desechar el líquido y citar a la paciente en ocho semanas para comprobar que el quiste no haya vuelto a aparecer (fig 2). Si reaparece se hará nuevo aspirado siguiendo las mismas indicaciones anteriores y citando otra vez a la paciente a control en el mismo tiempo. Cuando el quiste reaparece por tercera vez, se debe enviar el líquido a estudiar, o considerar escisión quirúrgica²⁹.

Siempre que se obtenga material sanguinolento se debe realizar biopsia escisional, previa mamografía. Si el nódulo no desaparece al puncionarlo se debe realizar ecografía para determinar si es un quiste complejo o si hay componente sólido; en el primer caso se hace punción ecodirigida, y en el segundo biopsia (escisional o tru-cut eco dirigido)³⁰.

Las lesiones quísticas no palpables, detectadas en ecografía, no requieren de ningún tratamiento, excepto que el radiólogo lo sugiera.

b. Nódulo sólido en menores de 40: La premisa principal es que siempre se debe realizar algún tipo de estudio histológico: BACAF, tru-cut o

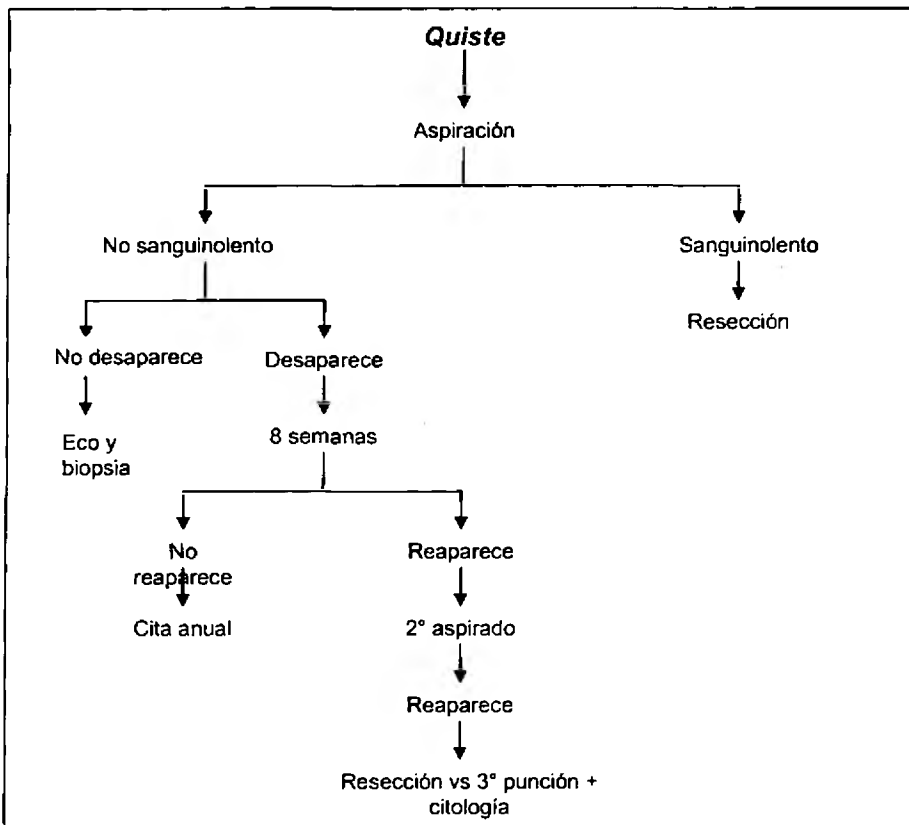
escisión. NO se deben dejar en vigilancia masas sólidas sin contar con un análisis histológico que descarte malignidad, y mucho menos obviar el estudio histológico por el solo hecho de que los estudios de imágenes, llámense ecografía o mamografía, sugieran benignidad. Aunque no es común, sí existe cáncer de seno en mujeres jóvenes.

El BACAF en manos experimentadas permite diferenciar si el nódulo es quístico o sólido; en caso de lesión sólida, se puede obtener una muestra celular para diagnóstico citopatológico. Su sensibilidad, en manos experimentadas, es de 96%, y su especificidad de 99%³¹. El tru-cut es más costoso; también requiere de un nivel de entrenamiento importante, pero obtiene muestras más representativas. Si el estudio de patología es benigno se discute con la paciente el paso a seguir: manejo conservador o resección.

La decisión de manejo conservador de un nódulo sólido sólo puede ser tomada cuando el patólogo confirme que hay adecuada representación de tejido mamario en la biopsia, y requiere, además, un estudio de imágenes: ecografía y/o mamografía. La mamografía es obligatoria en mujeres mayores de 35 años con nódulo sólido, que elijan manejo expectante.

Nota: El quiste no palpable no se punciona, excepto si el radiólogo lo indica.

Flujograma 2: Manejo del Quiste Mamario Palpable



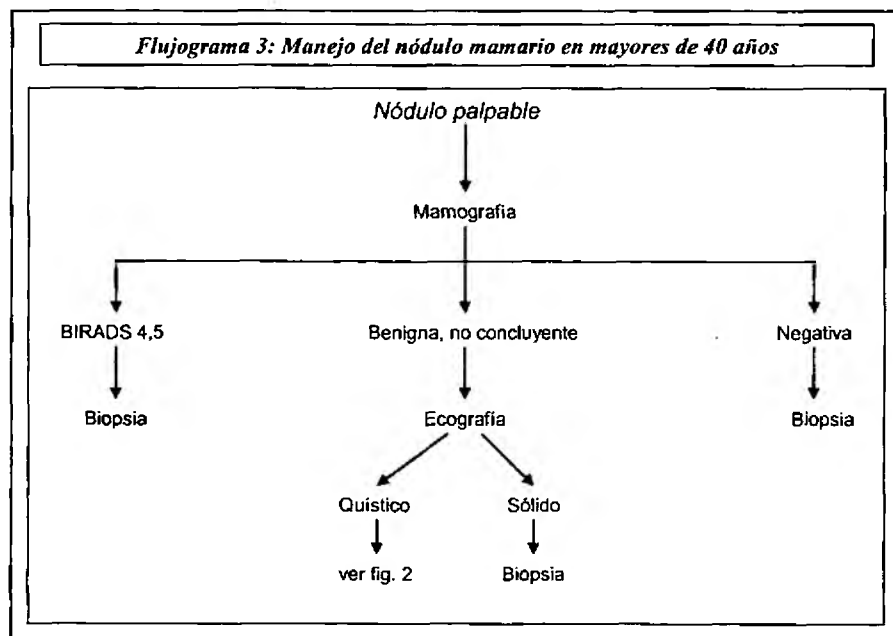
Esta tríada de biopsia mínimamente invasiva (BACAF o tru-cut), imágenes (eco y/o mamografía) y clínica se llama tríada diagnóstica. Siempre que los tres componentes señalen benignidad, la probabilidad de un cáncer es menor del 1%³². Si alguno de los tres componentes es sospechoso de malignidad, se debe proceder a resección de la lesión. Cuando coinciden y la paciente desea manejo conservador, es necesario medir el nódulo cuidadosamente y citarla cada cuatro meses durante un año para vigilar que no haya cambios. Luego de este período se puede seguir control anual.

2. Mujer Mayor de 40 años

Como en estas pacientes hay más alta probabilidad de malignidad, siempre se debe iniciar el estudio con mamografía y considerarse que el diagnóstico es cáncer hasta que no se demuestre lo contrario. La mamografía ayuda a determinar si el nódulo tiene características de malignidad, así como para identificar si hay otros hallazgos en el mismo seno o en el contralateral.

Es crucial entender que la mamografía es sólo un examen más dentro del estudio de estas pacientes; no es infalible, ni mucho menos es el que da el diagnóstico definitivo. Hay que tener mucha precaución con los falsos negativos de la mamografía que van del 10 al 15%; ocurren con mayor frecuencia en pacientes con mamas densas, como las jóvenes, pero también hay mujeres mayores con senos muy densos. Uno de los errores más comunes en la paciente con cáncer que ha sido mal enfocada es éste: dar por concluido el estudio cuando hay un reporte de mamografía benigno o negativo.

Cuando la mamografía reporte una lesión sospechosa (categoría 4 ó 5) se remite a la paciente al especialista, quien indicará cómo realizar la biopsia (fig 3). Si el nódulo no es categorizado como de alta sospecha, está indicada la ecografía complementaria para aclarar si es sólido o quístico. Los quistes se manejan siguiendo los mismos lineamientos que en las menores de 40 años.



Toda lesión sólida debe ser sometida a estudio histológico, sin importar que la mamografía o la ecografía sean negativas o catalogadas como benignas. Las opciones para el estudio histológico son las enunciadas atrás: BACAF, tru-cut o biopsia escisional. Se deben preferir las biopsias mínimamente invasivas, BACAF y trucut, ya que son las que tienen el menor potencial de diseminar la enfermedad y alterar la ulterior estadificación si resultara ser maligna.

C. Enfoque de la Paciente con Telorrea Patológica

Lo primero es definir telorrea patológica. Es aquella espontánea o asociada a nódulo; puede ser clara o sanguinolenta, y casi siempre unilateral por un solo conducto. La no patológica es provocada, y con frecuencia amarilla, verdosa o blanquecina. Como hasta el 30% de las mujeres pueden obtener alguna secreción al estimularse, el primer paso es un buen interrogatorio para definir si en verdad se está frente a una telorrea patológica. Las telorreas provocadas no se estudian. El examen físico se hará, según detallamos, con énfasis en la verificación de la secreción, exprimiendo el pezón con cuidado.

Si hay nódulo asociado se seguirán las indicaciones ya anotadas en esa sección, teniendo en cuenta que en ese escenario la probabilidad de cáncer es alta. Si por el contrario no existe nódulo, está indicado el estudio con imágenes de acuerdo con el grupo de edad. Si aún así no se evidencia anomalía, está indicada la resección de conductos terminales para diagnóstico, y eventualmente el manejo. Por ello estas pacientes deben ser remitidas al especialista. Las causas principales de esta entidad son el papiloma benigno y la ectasia ductal; el cáncer mamario va en tercer lugar³¹.

D. Manejo de la Paciente con Mamografía Sospechosa sin Anomalia Palpable

El caso típico es el de una paciente asintomática que en su tamización mamográfica resulta con un hallazgo sospechoso. Los principales hallazgos sospechosos de cáncer son los cúmulos de microcalcificaciones, las áreas de densidad asimétrica y las imágenes nodulares de contornos irregulares, espiculados o parcialmente oscurecidos.

La mejor estrategia para realizar el diagnóstico histológico es la biopsia percutánea guiada por imágenes. Habitualmente se realiza tru-cut; si es dirigido por mamografía se conoce como biopsia estereotáxica. Cuando la imagen es visible en ecografía se puede realizar el tru-cut eco dirigido, que es más económico que la estereotáxica.

Hasta hace unos 10 años se recurría siempre a la resección quirúrgica, previa marcación con arpón. El radiólogo coloca un alambre fino con forma de arpón, y luego el cirujano reseca el tejido alrededor del mismo. Este abordaje es mucho más costoso y mórbido, y no es más preciso que la biopsia percutánea³³. Se reserva su uso para aquellos casos donde la biopsia percutánea no es posible, o no es concluyente, o si hay reporte de atipia. También se debe realizar si hay discordancia entre la histología y la imagen; este tipo de decisiones sólo las puede hacer el radiólogo, en conjunto con el especialista.

V. ESTADIFICACIÓN DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA

Una vez realizada la confirmación histológica de cáncer, se debe proceder a la estadificación. El sistema más utilizado es la clasificación clínica TNM, basado en la revisión del 2002 del AJCC – American Joint Committee on Cancer³⁴.

El proceso de estadificación implica, además del diagnóstico histológico, una evaluación clínica completa del compromiso de la piel del seno, del tejido mamario, ganglios regionales y distantes, músculos del tórax y metástasis a distancia. Para este último parámetro se solicitan placa de tórax, gammagrafía ósea y ecografía hepática. También se aceptan pruebas de laboratorio (transaminasas, fosfatasas). De acuerdo con el TNM se clasifica a la paciente en uno de cinco posibles estados, designados con números romanos (ver tablas 8 y 9). Además se debe solicitar estudio de receptores hormonales, que aunque no hace parte de la estadificación, sí es determinante en el manejo y pronóstico.

Tabla 8. Estadificación Clínica del Cáncer de Mama en el Sistema AJCC TNM (simplificada)

Tumor Primario (T)	
T ₀	No hay evidencia de tumor primario.
T _x	Tumor primario no puede ser evaluado.
T _{is}	Ca in situ: ductal, lobulillar o enf. de Paget de pezón sin tumor.
T ₁	Tumor < 2 cm.
T ₂	Tumor > 2 cm y < de 5 cm.
T ₃	Tumor > 5 cm.
T ₄	Cualquier tamaño, con extensión a pared torácica, compromiso de piel o Ca inflamatorio.
Ganglios Linfáticos (N)	
N _x	Ganglios no pueden ser evaluados.
N ₀	No metástasis a ganglios regionales.
N ₁	Metástasis a ganglios axilares móviles.
N ₂	Ganglios axilares ipsilaterales fijos a otras estructuras o entre sí, o metástasis a mamaros internos sin compromiso de axilares.
N ₃	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales, o a mamaros internos y axilares ipsilaterales, o a supraclaviculares ipsilaterales con o sin axilares, o mamaros internos comprometidos.
Metástasis a Distancia (M)	
M _x	Metástasis a distancia no puede ser evaluada.
M ₀	No hay metástasis.
M ₁	Presencia de metástasis.

VI. FACTORES PRONÓSTICOS

El estado de los ganglios linfáticos (por patología, luego de disección axilar) es el principal factor pronóstico; refleja de manera intrínseca la agresividad biológica del tumor y la respuesta inmune del huésped. El número de ganglios comprometidos se usa para definir subgrupos de pacientes y diferentes estrategias terapéuticas: 0, 1-3, 4-9 ó = 10.

En segundo y tercer lugar de importancia están el tamaño tumoral y los receptores hormonales. Tienen mejor pronóstico y más opciones terapéuticas los tumores que expresan receptores hormonales. Es obvio que los tumores más pequeños tienen mayor sobrevida. El grado y tipo histológico son otros factores imprescindibles para asignar pronóstico y tomar decisiones terapéuticas: un menor grado tiene mejor pronóstico, y los tipos histológicos tubular, coloide y papilar son poco agresivos.

La edad menor de 35 años define un grupo de pacientes con pronóstico más sombrío, que requieren tratamiento sistémico (quimioterapia y/o hormonoterapia) más agresivo. Hoy en día la sobreexpresión de la proteína HER2/neu ha adquirido gran relevancia en asignación de pronóstico y toma de decisiones terapéuticas³⁵.

VII. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA: GENERALIDADES

El manejo del cáncer de seno ha evolucionado bastante. Anteriormente todas las pacientes terminaban mastectomizadas; ahora un número cada vez mayor de mujeres se beneficia de cirugías conservadoras de seno que ofrecen igual oportunidad de curación que la cirugía radical, con menor morbilidad psicológica y física. También se han desarrollado tratamientos sistémicos con quimioterapia y hormonoterapia más efectivos, y se han ideado novedosos tratamientos biológicos del tipo anticuerpos monoclonales contra HER 2/neu.

La técnica de ganglio centinela permite identificar los casos de cáncer temprano que no requieren vaciamiento axilar, evitando así complicaciones como linfedema de miembro superior, incapacidad funcional de hombro y parestesias de axila y brazo. Todos estos avances han resultado en mejores tasas de sobrevida y menor morbilidad.

Se debe advertir que el tratamiento es mucho más complejo de lo que acá se esboza, y que es indispensable el concurso de un grupo interdisciplinario: cirujanos oncológicos, oncólogos clínicos, radioterapeutas, radiólogos, sicólogos, rehabilitadores, especialistas del dolor, trabajadores sociales, enfermería, etc.

Para efectos de simplificar las explicaciones del tratamiento, se van a dividir a las pacientes en cinco grupos: carcinoma in situ, lobulillar in situ, cáncer invasivo en estado inicial, en estado localmente avanzado y metastásico. En ningún momento se pretende establecer guías de manejo; sólo explicar de manera muy sucinta los lineamientos generales que se siguen en el tratamiento de esta enfermedad, en sus diferentes fases.

A. Carcinoma Ductal in Situ

De acuerdo con la extensión de la lesión se realiza cuadrantectomía o mastectomía. No es necesario el vaciamiento axilar. Puede ser necesaria la radioterapia complementaria en algunos casos de cuadrantectomía, si la enfermedad es de grado histológico alto, de gran tamaño y/o los bordes cercanos. Se utiliza un puntaje para determinar el tipo de tratamiento, conocido como índice pronóstico de Van Nuys, que toma en cuenta esos parámetros³⁶.

B. Carcinoma Lobulillar in Situ

Al contrario de lo que sucede con el carcinoma ductal in situ, que es una verdadera lesión precancerosa, éste es una lesión que marca riesgo de padecer cáncer invasor en el futuro, en cualquiera de las dos mamas. Con frecuencia es un hallazgo incidental en biopsias realizadas por otras indicaciones. El pilar del manejo consiste en seguimiento estrecho por un oncólogo, con mamografía anual y examen físico semestral. En casos seleccionados, como pacientes que además del carcinoma lobulillar in situ tengan antecedentes familiares, puede considerarse la mastectomía bilateral profiláctica con reconstrucción.

C. Cáncer Invasivo en Estados Tempranos

Se van a considerar como estados tempranos el I y II (ver tabla 9). Como normal general se comienza el tratamiento con cirugía. Siempre que la relación mama/tumor sea favorable, y la paciente acepte, se prefiere la cuadrantectomía con vaciamiento axilar sobre la mastectomía. No se debe hacer cirugía conservativa en las pacientes con:

Tabla 9. Agrupamiento por Estados

Estado 0	$T_{is} N_0 M_0$
Estado I	$T_1 N_0 M_0$
Estado IIA	$T_0 N_1 M_0$ $T_1 N_1 M_0$ $T_2 N_0 M_0$
Estado IIB	$T_2 N_1 M_0$ $T_3 N_0 M_0$
Estado IIIA	$T_0 N_2 M_0$ $T_1 N_2 M_0$ $T_3 N_1 M_0$ $T_2 N_2 M_0$
Estado IIIB	$T_4 N_0 M_0$ $T_4 N_1 M_0$ $T_4 N_2 M_0$
Estado IIIC	Cualquier $T N_3 M_0$
Estado IV	Cualquier T cualquier $N M_1$

1. Contraindicación para radioterapia (embarazo, escleroderma, lupus).
2. Relación mama tumor no favorable (puede mejorarse con quimioterapia).
3. Dos ó más tumores en cuadrantes diferentes (multicentricidad).
4. Microcalcificaciones extensas.
5. Márgenes persistentemente positivos en reescisión.

Si el tamaño del tumor hace prever un resultado estético inadecuado, se puede utilizar la quimioterapia preoperatoria, también llamada neoadyuvante, para disminuir su tamaño y hacer factible la conservación del seno. Todas las pacientes sometidas a cirugía conservativa deben recibir radioterapia complementaria.

En pacientes con axila clínicamente negativa (N_0) se puede recurrir a la biopsia del ganglio centinela, que es el primer ganglio en recibir el drenaje linfático de la mama. Se puede identificar inyectando un radiofármaco, usualmente tecnecio coloidal, periareolar. Posteriormente, con la ayuda de una gamasonda, se identifica el ganglio que concentra la sustancia y se reseca sólo éste. Si es negativo se puede asumir que el resto de la axila está negativa, y de esta manera se evita el vaciamiento ganglionar.

Como normal general todas las pacientes con ganglios comprometidos en anatomía patológica del espécimen quirúrgico necesitan quimioterapia complementaria. Los esquemas más usados son adriamicina-ciclofosfida y methotrexate-fluoruracilo-ciclofosfida.

Si los ganglios son negativos la decisión puede ser compleja, y se toma teniendo en cuenta el estado de los receptores hormonales, tamaño tumoral, grado y tipo histológico del tumor y edad de la paciente (menores de 35 años deben recibirla)³⁷. Todas las que tengan receptores hormonales positivos deben recibir hormonoterapia con tamoxifeno, 20 mg/día por cinco años.

Ya se dijo que todas las pacientes sometidas a cirugía conservativa necesitan radioterapia complementaria. De las que son llevadas a mastectomía, requieren radioterapia complementaria aquellas que tienen márgenes comprometidos, 4 ó más ganglios axilares positivos y/o tumores de más de 5 cm.

Siempre que sea posible se ofrece cirugía reconstructiva después de mastectomía; ha habido grandes avances en este campo. La reconstrucción puede ser inmediata o diferida; las técnicas más utilizadas son la rotaciones de colgajo musculocutáneo de dorsal ancho con prótesis de silicona, o la rotación de recto abdominal, que por lo general no requiere prótesis.

D. Cáncer Invasor en Estado Localmente Avanzado

Estas pacientes son las que exhiben cambios como edema o ulceración de piel, fijación del tumor o ganglios a pared torácica, carcinoma inflamatorio, conglomerados ganglionares axilares, compromiso ganglionar en cadenas mamaria interna, supraclavicular o infraclavicular. Como premisa, el tratamiento comienza con quimioterapia neoadyuvante, siendo los esquemas más usados adriamicina-ciclofosfida o ciclofosfida-methotrexate-fluoruracilo. Esta se administra por cuatro ciclos; si hay buena respuesta se lleva a la paciente a cirugía, luego se completa la quimio y se concluye con radioterapia. Si no hay mejoría con la neoadyuvancia se administra radioterapia para luego operar; habitualmente se realiza mastectomía radical modificada. En casos seleccionados se puede optar por cirugía conservativa. Lo importante es que estas pacientes reciban los tres tipos de tratamiento: sistémico, quirúrgico y radioterápico. Si los receptores hormonales son positivos se concluye con tamoxifeno a las dosis anotadas.

E. Carcinoma Metastásico

Los sitios de metástasis más frecuentes son hueso, pulmón e hígado. El tratamiento de estas pacientes es complejo; inicia con quimioterapia y/o radioterapia dirigida al sitio de la metástasis; si se prevé sobrevida a mediano o largo plazo, se debe realizar manejo quirúrgico del tumor primario, con mastectomía o cirugía conservativa. Con frecuencia se logra una buena paliación. También requieren hormonoterapia si los receptores hormonales son positivos. Se debe recordar que hasta un 15% de estas pacientes pueden sobrevivir más de cinco años. El concurso del especialista del dolor es imprescindible para brindar una buena calidad de vida, que es el objetivo del tratamiento en esta fase de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El médico general debe tener los conocimientos que le permitan instituir en su práctica profesional las medidas de tamización pertinentes para enfrentar el flagelo del cáncer de mama y cérvix en nuestra población. Vale recordar que un 70% de las pacientes llegan con enfermedad en estado localmente avanzado o metastásico en el momento del diagnóstico. Revertir esa tendencia depende, en gran medida, del compromiso de cada uno de los profesionales de la salud con sus pacientes, haciendo uso de la citología y de la mamografía de manera racional y acorde con las normas establecidas.

Tan importante como realizar tamización en las mujeres sanas es saber reconocer los síntomas y signos que deben hacer sospechar la presencia de un cáncer de seno o de cuello uterino en las que ya están enfermas. No se puede permitir que se sigan presentando los tremendos retrasos que aún se observan en el diagnóstico de estas pacientes, por cuenta del desconocimiento del médico de esos síntomas, muchas veces tempranos, de la enfermedad.

Nuevamente se enfatiza en que estas guías no constituyen protocolos de manejo de enfermedades que son complejas de diagnosticar y tratar, y que además requieren del concurso interdisciplinario de profesionales con formación oncológica. Sólo pretenden servir de guías generales para que el médico pueda encaminar correctamente el manejo inicial de las pacientes aquejadas por esta funesta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Cancer Mondial, Globocan 2002 database. <http://www.dep.iarc.fr/>; accesado en Junio de 2005.
- 2 WHO Office of Publications. National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines – 2 ed. Geneva, 2002. Pp 7-15.
- 3 Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. Publicado por la Agencia para Investigación en Cáncer – IARC. Lyon, 2003. Pp 5-9.
- 4 Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1336-43.
- 5 National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. JAMA 1989; 262:931-34.
- 6 The 1991 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda Workshop. JAMA 1992; 267:1892.
- 7 Solomon D, Davey D, Kurman R, O'Connor D, et al. The 2001 Bethesda system : Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114-19.
- 8 Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. RJ Kurman (Ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5° edición. Springer-Verlag, New York 2002, p 349.
- 9 Camacho K, Sellors J. Cervical Cancer screening in low resource settings using visual inspection with acetic acid. J Midwifery Womens Health 2004; 49: 329-37.
- 10 Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. Int J Gynecol Obstet 2005; 89: S4-S12.
- 11 Wright TC, Cox JT, Massad LS, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 2120-29.
- 12 Wright TC, Cox JT, Stewart M, Carlson J, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am Journal Obstet Gynecol 2003; 189: 295-304.
- 13 Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001; 358: 781-86.
- 14 Thomas GM. Concurrent chemotherapy and radiation for locally advanced cervical cancer: the new standard of care. Semin Radiat Oncol 2000; 10: 44-50.

- 15 Feigelson HS, Henderson BE. The epidemiology of breast cancer. Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni AM (Editores): *Textbook of Breast Cancer: A Clinical Guide to Therapy*, 2° edición. Martin Dunitz, Londres 2001: pp 1-18.
- 16 Vogel VG. Epidemiology of Breast Cancer. Bland KI, Copeland EM (editores): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*, 3° edición. Elsevier, St. Louis 2004, pp 342-54.
- 17 Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer : an update of the 1985 consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1J053.
- 18 Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ and the role of systemic therapy. Perry MC (editor): *American Society of Clinical Oncology Educational Book, 39th Annual Meeting*. American Society of Clinical Oncology, Alexandria VA, 2003, pp 221-228.
- 19 Rosen PP, Kosloff C, Lieberman F et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 2: 225-51, 1978.
- 20 Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 100: 238-44, 2004.
- 21 Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 361: 125-9, 2003.
- 22 Jones AL. Reduction in mortality from breast cancer. *BMJ* 330: 205-6, 2005.
- 23 American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer – 2005. *Ca Cancer J Clin* 55: 31-44, 2005.
- 24 Berry D. Screening mammography: a decision analysis. *Int J Epidemiol* 33: 68, 2004.
- 25 Thomas DB. Randomized trial of breast self examination in Shanghai: final results. *J National Canc Inst* 94 (19) 1445-57, 2002.
- 26 Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003. *CA Cancer J Clin* 53: 141-70, 2003.
- 27 American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer – 2005. *Ca Cancer J Clin* 55: 31-44, 2005.
- 28 International Agency for Research on Cancer. IARC Breast Cancer Screening Group. <http://screening.iarc.fr>. Accesado en junio de 2005.
- 29 Morrow MM. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Phys* 61: 2371-2378, 2000.
- 30 Beenken SW, Bland KI. Evaluation and treatment of benign breast disorders. Bland KI, Copeland EM (editores): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*, 3° edición. Elsevier, St. Louis 2004, pp 223-234.
- 31 Sniege N. Fine needle aspiration of the breast: a review of 1995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 9: 106, 1993.
- 32 Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. *N Engl J Med* 327: 937-42, 1992.
- 33 Newman LA, Sabel M. Advances in breast cancer detection and management. *Med Clin N Am* 87: 997-1028, 2003.
- 34 Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 20: 3628-36, 2002.
- 35 Emens LA. Trastuzumab: targeted therapy for the management of HER-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Am J Ther* 12: 243-53, 2005.
- 36 Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: IUSC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *The Breast* 12: 457-471, 2003.
- 37 Senn HJ, Thürlimann B, Goldhirsch A, Wood WC, et al. Comments on the St Gallen Consensus 2003 on the primary therapy of early breast cancer. *The Breast* 12: 569-582, 2003.

EVALUACIÓN CONSULTADA

1. El desenlace más frecuente de las infecciones con virus del papiloma humano en individuos sanos es:
 - a. Resolución de la infección y erradicación del virus
 - b. La mayoría de los individuos tendrán infección latente el resto de sus vidas
 - c. Aparecerá algún grado de displasia la cual puede progresar a cáncer invasor
 - d. Tarde o temprano se producirán manifestaciones clínicas como condilomas
 - e. Luego de una fase de incubación, el individuo tendrá síntomas de prurito y eritema genital

- 2.Cuál es la mejor opción de tratamiento para una paciente de 22 años que ha recibido diagnóstico de NIC I por biopsia:
 - a. Conización
 - b. Radioterapia
 - c. Quimio y radioterapia concomitantes
 - d. Vigilancia con citología en 4 a 6 meses
 - e. Histerectomía radical

3. Paciente de 45 años que consulta por nódulo mamario de reciente aparición. El examen físico revela un nódulo de contornos regulares en el cuadrante superoexterno de mama izquierda, de 2 x 2 cm, no adherido, sin cambios en piel suprayacente. La conducta más adecuada es:
 - a. Mamografía
 - b. Biopsia escisional
 - c. Tru-cut
 - d. Vigilancia dadas las características de benignidad del nódulo
 - e. Resonancia magnética

4. Paciente de 50 años cuya primera mamografía de tamización reporta cúmulo de microcalcificaciones sospechosas de malignidad en mama derecha. El examen físico es negativo. Cuál es la conducta a seguir:
 - a. Solicitar biopsia estereotáxica
 - b. Ecografía mamaria
 - c. Como el examen físico es normal, control clínico y mamográfico en 6 meses
 - d. BACAF
 - e. Solicitar Rx de tórax, eco hepática y gammagrafía ósea

5. Con respecto a la importancia del cáncer de mama en Colombia, la frase que mejor describe nuestra realidad es:
- a. Es más común en nuestro país que en norteamérica
 - b. La mayoría de nuestras pacientes llegan en estados muy avanzados de la enfermedad
 - c. Es el cáncer más frecuente en mujeres colombianas
 - d. Como es una enfermedad relacionada con factores hormonales, es poco lo que podemos hacer para disminuir su mortalidad
 - e. Mientras no haya una adecuada difusión de las técnicas de autoexamen mamario no vamos a detener el avance de esta enfermedad.

