

GACETA MEDICA

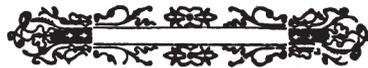
DE CARACAS

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

DR. LUIS RAZETTI

Organo de la Academia Nacional de Medicina
y del Congreso Venezolano de Ciencias Médicas



VOLUMEN 129 - Supl 4

Octubre 2021

Caracas - Venezuela

Indizada en

AMELYCA, AURA, BASE, BASE DE DATOS PERIODICA, BIBLAT,
BIREME, CABELLS SCHOLARLY ANALYTICS, CROSS REF, DIRECTORY
OF OPEN ACCESS JOURNAL(DOAJ), Elsevier Scopus, EuroPub, GOOGLE
ANALYTICS, GOOGLE SCHOLAR, Latindex, LILACS, MIAR, ORCID,
PUBLONS, PubMed, REDIB, Research Gate, REPOSITORIO SABER UCV,
SCIELO, SCIMAGO, WEB OF SCIENCE, WORLDCAT

Gaceta Médica de Caracas

Órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina
y del Congreso Venezolano de Ciencias Médicas

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

Dr. Luis Razetti

Primer número publicado el 15 de abril de 1893

Editor en Jefe

Manuel Velasco

Volumen 129

Suplemento 4

Octubre 2021

Editores Invitados

Franco Calderaro Di Ruggiero, Guillermo Colmenares Arreaza

ÍNDICE

EDITORIAL

Ginecología oncológica

Franco Calderaro Di Ruggiero, Guillermo Colmenares Arreaza

S665

ARTÍCULOS ORIGINALES

Virus de papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Una mirada al futuro

Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana García, Lorenzo J Calderaro Fernández,
Ernesto Lara Velásquez

S669

Lesiones intraepiteliales de cuello uterino asociadas al embarazo

Mireya González Blanco

S676

Tratamiento de las lesiones preinvasoras de cuello uterino. ¿Qué dice la medicina basada en la evidencia?

Elizabeth Belandria Suárez, Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana García,
Sunangela Escalona Bonilla

S691

Citología con atipias de células escamosas

Mireya González Blanco, Norma Ozal

S697

Nuevas guías para la pesquisa de cáncer de cuello uterino. ¿Tenemos la capacidad de lograrlo?

Sunangela Escalona Bonilla, Franco J Calderaro Di Ruggiero, Ernesto Lara V, Elizabeth Belandria

S707

Cáncer de cuello uterino: importancia de la nueva estadificación FIGO

Ernesto Lara Velásquez, Franco Calderaro Di Ruggiero, Sunangela Escalona Bonilla

S713

Carcinoma de glándula de Bartholin: una entidad poco frecuente. reporte de un caso

Ernesto Lara Velásquez, Franco Calderaro di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana García, Carmen Silva,
Lorenzo J Calderaro Fernández

S718

Ooforectomías radicales y cáncer de ovario avanzado. Experiencia del servicio oncológico
hospitalario – IVSS

Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana García, Ernesto Lara Velásquez,
Lorenzo J Calderaro Fernández

S723

Obstrucción intestinal maligna asociada a cáncer ginecológico. Revisión de la literatura Johatson Freytez, Viviana García, Franco Calderaro Di Ruggiero, Ernesto Lara	S733
Cuidados paliativos en cáncer ginecológico Viviana García, Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Ernesto Lara Velásquez	S746
Ginecología oncológica, una nueva especialidad en Venezuela Franco JM Calderaro Di Ruggiero, Lorenzo J Calderaro Fernández	S758

Gaceta Médica de Caracas

Official Journal of the National Academy of Medicine
and The Venezuelan Congress of Medical Sciences

Founded March 13, 1893

By

Dr. Luis Razetti

First number published on April 15, 1893

Editor in Chief

Manuel Velasco

Volume 129

Supplement 4

October 2021

Guest Editors

Franco Calderaro Di Ruggiero, Guillermo Colmenares Arreaza

INDEX

EDITORIAL

Oncological gynecology

Franco Calderaro Di Ruggiero, Guillermo Colmenares Arreaza S665

ORIGINAL ARTICLES

Human papillomavirus and cervical cancer. A view through the future

Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana Garcia, Lorenzo J Calderaro Fernandez,
Ernesto Lara Velasquez S669

Cytology with squamous cell atypies

Mireya Gonzalez Blanco, Norma Ozal S676

Treatment of preinvasive lesion of cervix. What's new in evidence-based medicine?

Elizabeth Belandria Suarez, Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana Garcia,
Sunangela Escalona Bonilla S691

Intraepithelial lesions of the uterine cervix associated with pregnancy

Mireya Gonzalez Blanco S697

New guidelines for cervical cancer screening. ¿Do we have the capacity to achieve it?

Sunangela Escalona Bonilla, Franco J Calderaro Di Ruggiero, Ernesto Lara V, Elizabeth Belandria S707

Uterine cervix cancer: Importance of the new FIGO staging

Ernesto Lara Velasquez, Franco Calderaro Di Ruggiero, Sunangela Escalona Bonilla S713

Bartholin gland carcinoma: A rare entity. report of a case

Ernesto Lara Velasquez, Franco Calderaro di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana Garcia, Carmen Silva,
Lorenzo J Calderaro Fernandez S718

Radical oophorectomies and advanced ovarian cancer. Experience of the hospital oncological
service – IVSS

Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Viviana Garcia, Ernesto Lara Velasquez,
Lorenzo J Calderaro Fernandez S723

Malignant bowel obstruction associated to gynecological cancer. Literature review Johatson Freytez, Viviana Garcia, Franco Calderaro Di Ruggiero, Ernesto Lara	S733
Palliative care in gynecological cancer Viviana Garcia, Franco Calderaro Di Ruggiero, Johatson Freytez, Ernesto Lara Velasquez	S746
Oncological gynecology, a new specialty in Venezuela Franco JM Calderaro Di Ruggiero, Lorenzo J Calderaro Fernandez	S758

Academia Nacional de Medicina

Junta Directiva

2020-2022

Presidente: Dr. Enrique Santiago López Loyo
Vicepresidente: Dra. Isis Nézer de Landaeta
Secretario: Dr. Huníades Urbina-Medina
Tesorero: Dra. Lilia Cruz de Montbrun
Bibliotecario: Dr. Guillermo Colmenares Arreaza

Individuos de Número

Sillón I:	Dra. Aixa Müller de Soyano	Sillón XXI:	Dra. Claudia Blandenier de Suárez
Sillón II	Dr. Miguel José Saade Aure	Sillón XXII:	Dr. Huníades Urbina-Medina
Sillón III	Dr. Marco Sorgi Venturoni	Sillón XXIII:	Dr. José A. O'Daly Carbonell
Sillón IV:	Dr. Rafael Muci Mendoza	Sillón XXIV:	Vacante
Sillón V:	Dr. Miguel González Guerra	Sillón XXV:	Dr. Felipe Martín Piñate
Sillón VI:	Dr. Saúl Krivoy	Sillón XXVI:	Dr. Claudio Aoün Soulie
Sillón VII:	Dr. Guillermo Colmenares A	Sillón XXVII:	Dr. Mauricio Goihman Yahr
Sillón VIII:	Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry	Sillón XXVIII:	Dr. Luis Ceballos García
Sillón IX:	Dr. Otto Rodríguez Armas	Sillón XXIX:	Dr. Julio Borges Iturriza
Sillón X:	Dr. José Ramón Poleo	Sillón XXX:	Dr. Félix José Amarista
Sillón XI:	Dr. Saúl Kizer Yorniski	Sillón XXXI:	Dr. Enrique López Loyo
Sillón XII:	Dr. Alfredo Díaz Bruzual	Sillón XXXII:	Dra. Ofelia Uzcátegui U.
Sillón XIII:	Dr. José Francisco	Sillón XXXIII:	Dr. Nicolas Bianco Colmenares
Sillón XIV:	Dr. Oscar Beaujón Rubín	Sillón XXXIV:	Dr. Otto Lima Gómez
Sillón XV:	Dr. Víctor Ruesta	Sillón XXXV:	Dr. Ítalo Marsiglia
Sillón XVI:	Dr. Harry Acquatella M	Sillón XXXVI:	Dr. Antonio Clemente H
Sillón XVII:	Dra. Isis Nézer de Landaeta	Sillón XXXVII:	Dr. Juan Antonio Yabur Tarrazzi
Sillón XVIII:	Dr. José M Guevara Iribarren	Sillón XXXVIII:	Dr. Rafael Apitz Castro
Sillón XIX:	Dra. Lilia Cruz de Montbrun	Sillón XXXIX:	Dra. Doris Perdomo de Ponce
Sillón XX:	Dr. Pedro Faneite Antique	Sillón XL:	Dr. Horacio Vanegas

Miembros Correspondientes Nacionales

1. Dra. Eddy Verónica Mora (Carabobo)
2. Dr. José Alberto Briceño Polacre (Trujillo)
3. Dr. Jorge García Tamayo (Zulia)*
4. Dr. José Luis Cevallos (Caracas)
5. Dr. Israel Montes de Oca (Caracas)
6. Dr. Carlos Rojas Malpica (Carabobo)
7. Dra. Laura C Vásquez de Ricciardi (Trujillo)
8. Dr. Jesús Enrique González Alfonso (Caracas)
9. Dr. Oswaldo Guerra Zagarzazu (Carabobo)
10. Vacante
11. Dr. José Alejandro Corado Ramírez (Carabobo)
12. Dra. Evelyn Figueroa de Sánchez (Carabobo)
13. Dr. Sergio Osorio Morales (Zulia)
14. Dr. Rafael María Rosales Acero (Táchira)
15. Dra. Myriam del Valle Marcano Torres (Carabobo)
16. Vacante
17. Dr. Wilmar de Jesús Briceño Rondón (Barinas)
18. Dra. Emely Zoraida Karam Aguilar (Caracas)
19. Dr. Jesús Eduardo Meza Benítez (Carabobo)
20. Dra. Elsa Báez de Borges (Caracas)
21. Dr. Jesús Alfonso Osuna Ceballos (Mérida)
22. Dr. Felipe Díaz (Zulia)*
23. Vacante
24. Vacante
25. Dr. Alberto Paniz-Mondolfi (Lara)
26. Vacante
27. Dr. Raúl Díaz Castañeda (Valera)
28. Dr. Mariano Álvarez Álvarez (Maturín)
29. Dr. José Rodríguez Casas (Caracas)
30. Dr. Manuel de Jesús Velasco (Caracas)
31. Dr. Nelson Urdaneta (Caracas)
32. Dr. Gastón Silva Cacavale (Caracas)
33. Dr. Eduardo Morales Briceño (Caracas)
34. Dra. Laddy Casanova de Escalona (Carabobo)
35. Dr. José Ramón Guzmán (Zulia)
36. Dra. Mercedes López de Blanco (Caracas)
37. Dr. José T. Nuñez Troconis (Zulia)
38. Dra. Enriqueta Sileo Giuseffi (Caracas)
39. Dr. Marino José González Reyes (Caracas)
40. Dr. Luzardo Canache Campos (Aragua)
41. Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero (Caracas)
42. Vacante
43. Dr. José Manuel De Abreu D'Monte (Caracas)
44. Dr. José Andrés Octavio Seijas (Caracas)
45. Dr. Antonio De Santolo (Caracas)
46. Vacante
47. Dr. Andrés Soyano López (Caracas)
48. Dra. Janice Fernández de D'Pool (Zulia)
49. Dra. Rosa Cedeño de Rincón (Zulia)
50. Dr. Raúl Fachin Viso (Carabobo)

Miembros Correspondientes Extranjeros

1. Dr. Vladimir Hachinsky (Canadá)
2. Dr. Remigio Vela Navarrete (España)
3. Dr. Zoilo Cuellar Montoya (Colombia)
4. Dr. Alvaro Rodríguez González (Colombia)
5. Dr. Pedro Grases (Costa Rica)
6. Dr. Igor Palacios (Estados Unidos)
7. Dr. Otto Gago (Estados Unidos)
8. Dr. Francisco López Muñoz (España)
9. Dr. Eduardo Pretell Zárate (Perú)
10. Dr. Harold Zur Hausen (Alemania)
11. Dr. Henry Lynch (Estados Unidos)
12. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell (Argentina)
13. Dr. J. Aurelio Usón Calvo (España)
14. Dr. José Augusto Da Silva Messias (Brasil)
15. Dr. Gianfranco Parati (Italia)
16. Dr. Juan del Rey Calero (España)
17. Dr. Jean Civatte (Francia)
18. Dra. Carmen Luisa García de Insausti (España)
19. Dr. Andrew V. Schally (Estados Unidos)
20. Dr. Terence J Ryan (Inglaterra)
21. Dr. Jean Pierre Delmont (Francia)
22. Vacante
23. Dr. Jörg G.D. Bikmayer (Austria)
24. Dr. John Uribe M. (Estados Unidos)
25. Dr. José Esparza (Estados Unidos)
26. Dr. Augusto Bonilla Barco (Ecuador)
27. Dr. Kenneth Kenyon (Estados Unidos)
28. Dr. Gabriel Carrasquilla (Colombia)
29. Dr. Janis V. Klavins (Estados Unidos)
30. Vacante

Invitados de Cortesía

(Dado su carácter todavía no son Académicos)

Dr. Rafael Arteaga Romero
Dra. Elvia Irene Badell Madrid
Dr. César Blanco Rengel
Dra. Susana Blanco Sobrino
Dr. Carlos Cabrera Lozada
Dra. Alba Cardozo
Dr. Antonio Cartolano
Dr. Pedro Ignacio Carvallo
Dr. Jaime Díaz Bolaños
Dra. Maritza Durán
Dr. Antonio A Eblen Zaijjur
Dr. Mariano Fernández S.
Dr. Cutberto Guarapo Rodríguez
Dr. Peter Gunczler

Dr. David Lobo
Dra. Ana María Martínez
Dra. María Eugenia Mondolfi Gudat
Dr. José Félix Oletta López
Dr. Saúl Peña Arciniegas
Dr. Rafael Rangel Aldao
Dr. Omar Reyes Morales
Dr. Francisco Alejandro Rísquez
Dr. Jesus Rodríguez Ramírez
Dr. Germán Rojas Loyola
Dr. Rafael Romero Reverón
Dr. Tomás José Sanabria Borjas
Dr. Daniel Sánchez
Dr. Herbert Stegemann
Dra. María Yanes Herrera

Comité Editorial de la Gaceta Médica de Caracas (Editorial Board)

Editor en jefe (Editor in Chief)

Dr. Manuel Velasco (UCV, ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Editor consultante (Consulting Editor)

Dr. Enrique Santiago López Loyo (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Editor Gerente (Senior Editor)

Dra. Anita Stern de Israel (UCV, Venezuela)

Editores Honorarios (Honorary Editors in Chief)

Dr. Antonio Clemente (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Rafael Muci Mendoza (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Doris Perdomo de Ponce (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, México)

Editores Asociados (Associate Editors)

Dr. Harry Acquatella (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Lissé Chiquinquirá Angarita Dávila (Universidad Andres Bello: Talcahuano, Concepción, Biobio, CL Chile)

Dr. Claudio Aoün (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Gustavo Aroca (Universidad Simón Bolívar, Colombia)

Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Franco Calderaro di Ruggiero (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Clínica Razetti, Venezuela)

Dra. Lilia Cruz (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Jorge Escobedo (UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO, México)

Dr. Mariano Fernández (UCV, Venezuela)

Dr. José Francisco (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. José María Guevara (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Saúl Kízer (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Saúl Krivoy (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, EE. UU)

Dr. Felipe Martín Piñate (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. José Parra (Universidad de Guadalajara, México)

Dra. Diana Marcela Rojas (Universidad Andrés Bello: Talcahuano, Concepción, Biobio, CL, Chile)

Dr. Tomas Sanabria (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Enriqueta Sileo (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Gastón Silva (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA y Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela)

Dr. Marco Sorgi (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Andrés Soyano (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Hunfades Urbina (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Ofelia Uzcátegui (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Horacio Vanegas (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Juan Yabur (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Comité Editorial de la Gaceta Médica de Caracas (Editorial Board) Continuación

Editores Ejecutivos (Executive Guest Editors)

Dr. Luis Alcocer (Universidad Autónoma de México, México)
Dr. Ezequiel Bellorin Font (Universidad de Cleveland, EE. UU)
Dr. Raúl Carlini (Hospital Universitario, Caracas, Venezuela)
Dr. Guillermo Colmenares (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Manuel Guzmán Blanco (Centro Médico de Caracas, Venezuela)
Dr. Zafar Israili (Universidad de Emory, EE. UU)
Dra. Isis Nézer de Landaeta (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dra. Alicia Ponte Sucre (IME-UCV, Venezuela)
Dr. Heberto Suarez Roca (LUZ, EE. UU)
Dr. Herbert Stegeman (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Editores de Sección (Section Editors)

Dr. Oscar Aldrey (Instituto Médico, La Floresta, Venezuela)
Dr. Valmore Bermúdez (USB, Colombia)
Dra. Claudia Blandenier de Suárez (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Claudio Borghi (Universidad de Bologna, Italia)
Dr. Juan De Sanctis (Universidad de Olomouc, República Checa)
Dr. José Esparza (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, EE.UU)
Dr. Luis Juncos (J Robert Cade Foundation, Argentina)
Dr. Carlos Ferrario (Universidad de Carolina del Norte, EE. UU)
Dr. Claudio Ferri (Università degli Studi dell'Aquila, Italia)
Dr. Patricio López Jaramillo (Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Colombia)
Dr. Héctor Marcano (Hospital Universitario de Caracas, Venezuela)
Dr. Oscar Noya (Instituto de Medicina Tropical, UCV, Venezuela)
Dr. José Andrés Octavio (Hospital de Clínicas Caracas, Venezuela)
Dr. José A O'Daly (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Stefano Omboni (Italian Institute of Telemedicine, Italia)
Dr. Gianfranco Parati (University of Milano-Bicocca, Italia)
Dr. José Ramón Poleo (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Bernardo Rodríguez Iturbe (Instituto Nacional Ignacio Chávez, México)
Dr. Félix Tapia (Instituto de Biomedicina-UCV, Venezuela)

Editores Asistentes (Assistant Editors)

Dr. Henry Collet Camarillo (Clínica Ávila, Venezuela)
Dr. Freddy Contreras (UCV, Venezuela)
Dr. Giuseppe Crippa (Unidad de Hipertensión Arterial Piacenza, Italia)
Dra. Maricarmen Chacín (USB, Colombia)
Dra. María Sofía Martínez Cruz (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dra. Dolores Moreno (Instituto de Biología Molecular -UCV, Venezuela)
Dr. Alexis García (Instituto de Inmunología, UCV, Venezuela)
Dra. Jenny Garmendia (Instituto de Biología Molecular-UCV, Venezuela)
Dr. Edward Rojas (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dr. Juan Salazar (La Universidad del Zulia, Venezuela)
Dr. Francisco Tortoledo (España)

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

Los miembros de las Comisiones son **árbitros de la Gaceta Médica de Caracas**

1. CREDENCIALES

Antonio Clemente Heimerdinger	clementea2@gmail.com
Claudio Aoñin Soulie	caouns@gmail.com
Rafael Muci-Mendoza	rafaelmuci@gmail.com
Harry Acquatella Monserrate	hacquatella@gmail.com
Alfredo Díaz Bruzual	diazbruzual@gmail.com
Leopoldo Briceño-Iragorry	lbricenoi@gmail.com
Oscar Beaujon Rubín	obr9773582mbb@gmail.com
Luis Ceballos García	luisceballosg@gmail.com
Miguel Saade Aure	miguelsaade@yahoo.com

Presidente: Dr. Claudio Aoñin S

Secretario: Dr. Miguel Saade

2. MEDICINA GENERAL Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

Eduardo Morales Briceño	eduardomoralesb@gmail.com
Marino González Reyes	marinojgonzalez@gmail.com
Aixa Müller	asoyano@gmail.com
Herbert Stegemann	hstegema@gmail.com
José Rodríguez Casas	rodriguezcasasjose@yahoo.com
Maritza Durán	maritzamanueladaniela@gmail.com

Presidente: Dr.

Secretario: Dr.

3. CIRUGÍA, ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Felipe Martín Piñate	felipemartinp@yahoo.es
Claudio Aoñin Soulie	caouns@gmail.com
Enrique S. López Loyo	lopezloyoe@gmail.com
Miguel Saade Aure	miguelsaade@yahoo.com
Saúl Krivoy	alfabeta38@gmail.com
José A.O'Daly Carbonell	jaocjesus@hotmail.com
Marco Sorgi Venturoni	marcosorgiv@gmail.com
Claudia Blandenier de Suárez	bds.ca18@gmail.com
Eddy Verónica Mora	eddyveronica@gmail.com
José Manuel De Abreu	josemanueldeabreu@gmail.com
César Blanco Rengel	ceblanco1@hotmail.com
Jaime Díaz Bolaños	Jaime.diazbolaos@gmail.com
Franco Calderaro	francocalderarod@hotmail.com

Presidente: Dr. José Manuel D'Abreu

Secretaria: Dra. Eddy Verónica Mora

4. PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

Leopoldo Briceño-Iragorry	lbricenoi@gmail.com
Huníades Urbina-Medina	urbinaimedina@gmail.com
Enriqueta Sileo	enriquetasileo6@gmail.com
María Eugenia Mondolfi	memondolfi@gmail.com

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

Mercedes López de Blanco
Luis Ceballos García
José Manuel Francisco
Rafael Arteaga Romero
Elvia Badell Madrid

checheta75@gmail.com
luisceballosg@gmail.com
chenofra@gmail.com
radar25@gmail.com
elvirenebadell@hotmail.com

Presidente Dra. Mercedes López de Blanco Secretaria Dra. Enriqueta Sileo

5. OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Alfredo Díaz Bruzual
Ofelia Uzcátegui Uzcátegui
Pedro Faneite Antique
Juan Antonio Yabur
Saúl Kizer
Carlos Cabrera Lozada
Franco Calderaro

diazbruzual@gmail.com
ofeluz135@gmail.com
faneitep@hotmail.com
jayabur@gmail.com
kizeres@gmail.com
carloscabreralezada@gmail.com
francocalderarod@hotmail.com

Presidente: Dr. Saúl Kizer

Secretario: Dr. Carlos Cabrera Lozada

6. MEDICINA SOCIAL, SALUD PÚBLICA Y EDUCACIÓN MÉDICA

Antonio Clemente Heimerdinger
José Francisco
Marino González Reyes
Juan Yabur
Eduardo Morales Briceño
Herbert Stegemann
Mariano Fernández
Saúl Peña Arciniegas
José Félix Oletta
María Yanes.
Rafael Rangel Aldao

clementea2@gmail.com
chenofra@gmail.com
marinojgonzalez@gmail.com
jayabur@gmail.com
eduardomoralesb@gmail.com
hstegema@gmail.com
marianofernandez@ucv.ve
saulpena09@gmail.com
jofeole@hotmail.com
cridan2009@hotmail.com
rrangel@usb.ve

Presidente: Dr. Antonio Clemente H

Secretario: Dr. Saúl Peña Arciniegas

7. CIENCIAS BÁSICAS

Harry Acquatella Monseratte
José A. O'Daly Carbonell
Mauricio Gohman
Lilia Cruz
Horacio Vanegas
Andrés Soyano López
Rafael Romero Reverón
Jesús Rodríguez Ramírez

hacquatella@gmail.com
jaocjesus@hotmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
lcr13118@gmail.com
horaciovan@gmail.com
soyanolop@gmail.com
rafa1636@yahoo.es
drjmrodriguezr@yahoo.es

Presidente: Dr. Harry Acquatella M

Secretario: Dr. José O'Dally Carbonell

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

8. BIOÉTICA Y PRAXIS MÉDICA

José María Guevara
Felipe Martín Piñate
Julio Borges Iturriza
Isis Nézer de Landaeta
Rafael Apitz
Mauricio Goihman
Enriqueta Sileo
Andrés Soyano López

Presidente: Dr.

josemaguir@gmail.com
felipemartinp@yahoo.es
jriturriza@gmail.com
landaetanezer@yahoo.com
rapitz@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
enriquetasileo6@gmail.com
soyanolop@gmail.com

Secretario: Dr.

9. CULTURA Y HUMANISMO

Leopoldo Briceño-Iragorry
Enrique López Loyo
Lilia Cruz Rodríguez
Mauricio Goihman
Jesús Rodríguez Ramírez
Rafael Romero Reverón
Maritza Durán

Presidente: Dr.

lbricenoi@gmail.com
lopezloyoe@gmail.com
lcr13118@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
drjmrodriguezr@yahoo.es
rafa1636@yahoo.es
maritzamanueladaniela@gmail.com

Secretario: Dr.

10. COMISIÓN EDITORA DEL PORTAL WEB

Lila Cruz
Maritza Durán (Medicina Interna)
María Eugenia Landaeta (Infectología)
Germán Rojas Loyola (Pediatría)
José Luis Cevallos (Endocrinología)
Carlos Cabrera Lozada (Obstetricia)
José Manuel De Abreu (Cirugía)

Coordinadora: Dra. Lilia Cruz

lcr13118@gmail.com
maritzamanueladaniela@gmail.com
mariaeugenialandaeta1@gmail.com
grojasloyola@gmail.com
cevallosj1@gmail.com
carloscabreralezada@gmail.com
josemanueldeabreu@gmail.com

Normas para los autores de publicaciones en la “Gaceta Médica de Caracas”

La revista Gaceta Médica de Caracas (GMC) es una publicación periódica, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina y del Congreso Venezolano de Ciencias Médicas. Se publica cuatro veces al año y recibe manuscritos inéditos que de ser aceptados por el Comité Redactor, no podrán ser publicados parcial o totalmente en otra parte, sin el consentimiento del Comité Redactor de la GMC.

La GMC sigue las Recomendaciones para la realización, informe, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas, del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas conocidas como Recomendaciones ICMJE [www.ICMJE.org, Gac Méd Caracas. 2020;128(1):77-111]. Las unidades deben presentarse de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI) [Gac Méd Caracas. 2015;123(1):46-71].

En la GMC se dará cabida a los trabajos realizados por profesionales de la medicina o especialidades conexas, presentados en la Academia, en los Congresos de Ciencias Médicas y los que sugiera la Corporación a través del Comité Científico, y aceptación final por la Dirección-Redacción. Los manuscritos enviados a la GMC —escritos en español o en inglés—, serán revisados por el Comité Editorial y —si reúnen la calidad científica y cumplen con las normas de presentación necesarias— serán sometidos a un proceso de arbitraje externo por personas con competencias similares a las de los productores del trabajo (pares) para su debida evaluación. Queda entendido que el Comité Editorial puede rechazar un manuscrito, sin necesidad de acudir al proceso de arbitraje, si se incumple con lo mencionado.

La opinión, crítica y recomendaciones de los revisores son recibidas en forma escrita y anónima y se enviarán a los autores, cuando así lo decida la Dirección-Redacción.

Todos los trabajos deberán ser enviados por Internet y en papel escrito en computadora a doble espacio, letra Times New Roman tamaño 12, por el anverso del papel, tamaño carta, con amplio margen libre en todo el contorno.

La GMC considerará contribuciones para las siguientes secciones:

- Artículos de revisión
- Artículos originales
- Artículos especiales
- Casos clínicos
- Historia y filosofía de la medicina
- Información epidemiológica
- Bioética

- Comunicaciones breves
- Perlas de observación
- Noticias y cartas al editor
- Varios

Los trabajos enviados deberán cumplir con los requisitos que se describen a continuación.

EDITORIALES

Esta sección estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica y otros que considere la Dirección-Redacción.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Deberán contener en la página frontal, el título conciso e informativo del trabajo; nombre(s) y apellido(s) de cada autor; grados académicos de los autores e institución en la cual se realizó el trabajo; nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia; un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras) y las palabras clave.

Los trabajos originales, revisiones sistemáticas y metanálisis deben tener un resumen estructurado, como se indica a continuación:

Debe contener un máximo de 250 palabras, y los siguientes segmentos:

- Introducción: ¿Cuál es el problema principal que motivó el estudio?
- Objetivo: ¿Cuál es el propósito del estudio?
- Métodos: ¿Cómo se realizó el estudio? (selección de la muestra, métodos analíticos y observacionales).
- Resultados: ¿Cuáles son los aspectos más importantes? (datos concretos y en lo posible su significancia estadística)
- Conclusión: ¿Cuál es la más importante que responde al objetivo?

Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave.

Resumen en inglés

Debe corresponderse con el resumen en español. Se sugiere que este sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción

Incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada por la bibliografía.

Método

Señalar claramente las características de la muestra, el o los métodos empleados con las referencias pertinentes, de forma que se permita a otros investigadores, realizar estudios similares.

Resultados

Incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Discusión

Relacionar los resultados con lo reportado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo.

Conclusión

Describir lo más relevante que responda al objetivo del estudio.

Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones así como los financiamientos.

Referencias

Se presentarán de acuerdo con las Recomendaciones ICMJE.

Indicarlas con números arábigos entre paréntesis en forma correlativa y en el orden en que aparecen por primera vez en el texto, cuadros y pie de las figuras. En las citas de revistas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al.,

- a. Artículos en revistas o publicaciones periódicas: apellido(s) del autor(es), inicial del nombre(s). Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista: año; volumen: páginas, inicial y final. Ejemplo: Puffer R. Los diez primeros años del Centro Latinoamericano de la Clasificación de Enfermedades. Bol. Of San Pam. 1964;57:218-229.
- b. Libros: apellido(s) del autor(es), inicial(es) del nombre(s). Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año. Ejemplo: Plaza Izquierdo F. Doctores venezolanos de la Academia Nacional de Medicina. Caracas: Fundación Editorial Universitaria, 1996. (No lleva "Edición" por tratarse de la primera).
- c. Capítulo de un libro: apellido(s) del autor(es), inicial(es) del nombre. Título del capítulo. En: apellido(s) e inicial(es) del editor(es) del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año.p. página inicial y final. Ejemplo: Aoün-Soulie C. Estado actual de la salud en Venezuela. En: Aoün-Soulie C, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti Volumen X. Caracas: Editorial Ateproca; 2010.p.87-124- (No lleva "Edición" por tratarse de la primera).

Fotografías

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia.

En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

Se publicarán únicamente trabajos originales de presentaciones en Congresos de Ciencias Médicas. Serán enviados a la Gaceta por los coordinadores, quienes se responsabilizarán de la calidad, presentación de los manuscritos, secuencia y estructura, incluyendo un resumen general en español y en inglés, en formato libre y que no excedan de 250 palabras. Cada contribución no excederá de 10 cuartillas y deberá apegarse a lo señalado en estas instrucciones a los autores.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Versarán sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área o tema que se revisa y anexará una lista bibliográfica de sus contribuciones que avale su experiencia en el tema.

Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Incluir un resumen general en español y en inglés que no exceda de 150 palabras. La extensión máxima del trabajo será de 20 cuartillas. Las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis, la bibliografía suficiente y adecuada y en la forma antes descrita.

ARTÍCULOS ESPECIALES

Son aquellas contribuciones que por su importancia el Comité Redactor considere su inclusión en esta categoría.

CASOS CLÍNICOS

Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre. Constará de introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y referencias, con una extensión máxima de 10 cuartillas y apegadas a las instrucciones a los autores.

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

En esta sección se incluirán los artículos relacionados con aspectos históricos, filosóficos, bases conceptuales y éticas de la medicina. Aunque su estructura se dejará a criterio del autor, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, referencias bibliográficas citadas en el texto y en listadas al final del manuscrito, siguiendo los lineamientos citados para los manuscritos de GMC.

ACTUALIDADES TERAPÉUTICAS

Se informará sobre los avances y descubrimientos terapéuticos más recientes aparecidos en la literatura nacional e internacional y su aplicación en nuestro ámbito médico. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y con un máximo de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

NORMAS PARA LOS AUTORES

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Será una sección de información periódica sobre los registros epidemiológicos nacionales e internacionales, destacando su importancia, su comparación con estudios previos y sus tendencias proyectivas. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y deberá incluir resúmenes en español en inglés (máximo 100 palabras), en formato libre.

COMUNICACIONES BREVES

Serán consideradas en esta sección, los informes preliminares de estudios médicos y tendrán la estructura formal de un resumen como se describió previamente (máximo 150 palabras). Se deberán incluir 10 citas bibliográficas como máximo.

BIOÉTICA

Se plantearán los aspectos éticos del ejercicio profesional y aquellos relacionados con los avances de la investigación biomédica y sus aplicaciones preventivas y terapéuticas. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y cuatro referencias bibliográficas, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre.

EL MÉDICO Y LA LEY

Esta sección estará dedicada a contribuciones tendientes a informar al médico acerca de las disposiciones legales, riesgos y omisiones de la práctica profesional que puedan conducir a enfrentar problemas legales. Su máxima extensión será de cuatro cuartillas y no más de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras).

NOTICIAS Y CARTAS AL EDITOR

Cartas al editor son breves informes de observaciones clínicas o de laboratorio, justificadas por los datos controlados pero limitado en su alcance, y sin suficiente profundidad de investigación para calificar como artículos originales. Al igual que los artículos originales, estos manuscritos están sujetos a arbitraje. Las cartas al editor son accesible para búsquedas bibliográficas, y citadas como artículos originales, reuniendo lo siguiente:

1. Ser breve. Llenar 2 páginas en la revista impresa, aunque los manuscritos que excedan este pueden ser ocasionalmente aceptados para su publicación en la discreción de los editores. En general, una Carta al

Editor no debe exceder de 1 000 palabras, sin incluir las leyendas, figuras y referencias. Tener en cuenta: que al superar significativamente estos límites puede ser devuelto a los autores para acortar antes de la revisión.

2. Título breve y relevante en una página.
3. Resumen corto que integre las conclusiones del informe para un público con orientación clínica.
6. Nombre(s) del autor(es), títulos académicos, instituciones(s) y ubicación.
7. Un máximo de nueve referencias.
8. Se limitará a un total de 2 figuras y/o cuadros.

Presentación del manuscrito

El manuscrito debe ir acompañado de una carta, dirigida al editor, en la que todos los autores aceptan, con su firma, que han participado activamente en su desarrollo y ejecución, y que el manuscrito está siendo enviado a la consideración de la GMC. En esta carta, los autores deben indicar que la obra presentada es original, que no ha sido publicada previamente, y que no está bajo consideración para publicación en otra revista, que no existe conflictos de interés, y que tiene la aprobación del Comité de Bioética de la institución donde se efectuaron las investigaciones en humanos o en animales de experimentación. La aprobación para su publicación conducirá a ceder los derechos de autor a la GMC. Las opiniones contenidas en el artículo, son responsabilidad de los autores. La GMC, no se hace responsable de las opiniones emitidas por los autores.

El orden de la autoría acreditado debe ser una decisión conjunta de los coautores.

Los trabajos se deben enviar en versión electrónica a: acamedve880@gmail.com en un archivo de Microsoft Word y dos ejemplares impresos a la siguiente dirección: Apartado de Correo 804-A, Caracas 1010-A, Venezuela. Academia Nacional de Medicina, Palacio de las Academias, Bolsa a San Francisco. Caracas 1010. Venezuela.

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo a las Instrucciones para los Autores. Se enviará un recibo electrónico al autor y en tiempo oportuno se le comunicará el dictamen del Editor.

Suscripciones, correspondencia y canjes deben solicitarse y dirigirse al Apartado de Correo 804, Caracas 1010-A Venezuela. Academia Nacional de Medicina, Palacio de las Academias, Bolsa a San Francisco - Caracas 1010- Venezuela. Teléfono: 482.18.68 483.21.94. e-mail: acamedve880@gmail.com • sitio web. <http://www.anm.org.ve>
Biblioteca Academia Nacional de Medicina. Teléfono: 481.8939. e-mail: bibliotanm@yahoo.es

Textos, arte y publicidad: ATEPROCA. Teléfono: (+58-212) 793.51.03 Fax: (+58-212) 781.17.37
<http://www.ateproca.com> • E-mail: ateproca@gmail.com

Ginecología oncológica

Franco Calderaro Di Ruggiero¹, Guillermo Colmenares Arreaza²

Editores Invitados

La especialidad en Ginecología Oncológica (GO) es relativamente nueva en Venezuela, pero se viene ejerciendo desde hace 50 años en EE.UU, basado en el trabajo de famosos cirujanos ginecólogos como: Meigs, Munell y Brunswick, y en Europa, por Ginecólogos Obstetras entrenados para este fin, concluyendo que una buena formación oncológica con entrenamiento quirúrgico especial podía ser enseñada durante un programa adicional dirigido.

En EE.UU y en Europa, se ha establecido que esta especialidad es solo posible dentro de la Ginecología y Obstetricia.

El Programa de Especialización en Ginecología Oncológica, de la Universidad Central de Venezuela (UCV), con sede en el Servicio de Ginecología Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH) / Padre Machado (PM), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), fue creado e iniciado en esta Institución, y está dirigido solo a Ginecólogos

Obstetras, con el fin de formar recursos humanos en esta área de la Oncología, especializados en el despistaje, diagnóstico, tratamiento, reconstrucción, rehabilitación y seguimiento, de las pacientes con cáncer ginecológico.

En Venezuela, la GO es ejercida por los Cirujanos Oncólogos; sin embargo, hoy en día, también es ejercida por los Ginecólogos Oncólogos, que hemos venido formando y que han egresado del único posgrado que existe en nuestro país.

El programa diseñado para esta especialidad tiene una duración de tres (3) años y es a dedicación exclusiva.

Históricamente, El SGO ha sido pionero desde hace más de 40 años, dictando cursos de entrenamiento de (3, 6 y 12) meses en esta área. No obstante, estos cursos no eran suficientes para el manejo tan complejo de la patología ginecológica oncológica, por lo que surge el compromiso de crear un programa de especialización, de tal manera de satisfacer las necesidades de nuestra población afectada, y además, con la finalidad de crear conciencia y de entrenar al especialista en Ginecología y Obstetricia, para el manejo adecuado de estas patologías, asociadas o no al embarazo.

En el año 2010, un pequeño grupo de Cirujanos Oncólogos, consideramos la posibilidad de hacer realidad, una inquietud que durante años,

ORCID: 0000-0002-7101-8481¹

ORCID: 0000-0003-0367-7167²

¹Miembro Correspondiente Nacional # 41. Presidente de la SVGO.

²Individuo de Número / Sillón VII. Bibliotecario de la ANM y SVGO.

nos mantenía inconformes de cómo se estaba realizando en nuestro país, el entrenamiento de médicos para el manejo de las pacientes con cáncer ginecológico, por lo que en el 2011, en el SGO del SOH / PM, decidimos crear y poner en funcionamiento por primera vez en Venezuela, la formación de estos nuevos especialistas en GO, que actualmente son avalados por la UCV, acreditados por el Consejo Nacional de Universidades (CNU), y reconocida por la Academia Nacional de Medicina de Venezuela (ANM).

El 21 de septiembre de 2020, procedimos a crear y fundar, la Sociedad Venezolana de Ginecología Oncológica (SVGO), mediante Documento Constitutivo y Estatutario, debidamente protocolizado ante el Registro Público, con la finalidad de agrupar no solo a GO, egresados de nuestro posgrado, sino a otros especialistas en esta área, como Cirujanos Oncólogos, Ginecólogos Obstetras, Radioterapeutas, Oncólogos Médicos, Anatómopatólogos, Radiólogos, entre otros, ya que el manejo de cáncer ginecológico, es multidisciplinario.

En este Suplemento, les presentamos once (11) temas variados y de gran interés, en el área de la Ginecología Oncológica, que incluye: virus de

papiloma humano y cáncer de cuello uterino, citología con atipias de células escamosas, las nuevas guías actualizadas para la pesquisa de cáncer de cuello uterino, tratamiento de las lesiones preinvasoras del cérvix, el manejo de las lesiones intraepiteliales asociadas al embarazo, la nueva clasificación FIGO para cáncer de cuello uterino, el manejo del cáncer de la glándula de Bartholin, el papel de las ooforectomías radicales en cáncer de ovario avanzado, el manejo de la obstrucción intestinal en el cáncer ginecológico, los cuidados paliativos en el cáncer ginecológico, y por supuesto, la creación y funcionamiento de posgrados médicos nuevos, en la UCV.

Los autores de estos trabajos son, algunos Fundadores y otros, Asociados, de la Sociedad Venezolana de Ginecología Oncológica, son especialistas destacados en esta área y, además, formados algunos de ellos en el único posgrado de GO que existe en nuestro país, así como otros especialistas, que se dedican al estudio y manejo de estas patologías.

Agradecemos profundamente el apoyo brindado por la Junta Directiva de la ANM, presidida por el Dr. Enrique López-Loyo, y al Comité Editor de la Revista Centenaria, Gaceta Médica de Caracas, dirigida por su Editor en Jefe, el Dr. Manuel Velasco, y sus colaboradores, por esta gran oportunidad.

Oncological gynecology

Franco Calderaro Di Ruggiero¹, Guillermo Colmenares Arreaza²

Invited Editors

The specialty in Oncological Gynecology (OG) is relatively new in Venezuela, but it has been practiced for 50 years in the USA, based on the work of famous gynecological surgeons such as Meigs, Munnell and Brunswick, and in Europe, by Obstetrician Gynecologists trained for this purpose, concluding that good oncology training with special surgical training could be taught during an additional directed program.

In the USA and Europe, it has been established that this specialty is only possible within Gynecology and Obstetrics.

The Specialization Program in Oncological Gynecology (OG), of the Central University of Venezuela (UCV), based in the Oncological Gynecology Service (OGS), of the Hospital Oncology Service (HOS) / Father Machado (PM), of the Venezuelan Institute Social Security (IVSS), was created and started in this Institution and is aimed only at Obstetrician Gynecologists, to train human resources in this area of Oncology,

specialized in screening, diagnosis, treatment, reconstruction, rehabilitation and follow-up of patients with gynecological cancer.

In Venezuela, OG is exercised by Oncologist Surgeons; however, nowadays, it is also practiced by Oncology Gynecologists, who we have been training and who have graduated from the only Postgraduate that exists in our country.

The program designed for this specialty has a duration of three (3) years and is exclusively dedicated.

Historically, the OGS has been a pioneer for more than 40 years, giving training courses of (3, 6, and 12) months in this area. However, these courses were not enough for the complex management of gynecological oncological pathology, so the commitment arises to create a specialization program, in such a way as to satisfy the needs of our affected population, and, to create awareness and to train the specialist in Gynecology and Obstetrics, for the proper management of these pathologies, associated or not with pregnancy.

In 2010, a small group of Oncologist Surgeons considered the possibility of making a reality, a concern that for years, kept us dissatisfied with how it was being carried out in our country, the training of doctors for the management of patients with gynecological cancer. Therefore, in 2011, in the OGS of the SOH / PM, we decided

ORCID: 0000-0002-7101-8481¹

ORCID: 0000-0003-0367-7167²

¹National Corresponding Member # 41. President of the SVGO.

²Number Individual /Armchair VII. ANM and SVGO Librarian.

EDITORIAL

to create and put into operation for the first time in Venezuela, the training of these new specialists in OG, which are currently endorsed by the UCV, accredited by the National Council of Universities (CNU), and recognized by the National Academy of Medicine of Venezuela (ANM).

On September 21, 2020, we proceeded to create and fund the Venezuelan Society of Oncological Gynecology (SVGO), through Constitutive and Statutory Document, duly protocolized before the Public Registry, to group not only OG, graduates of our Postgraduate, but to other specialists in this area, such as Oncological Surgeons, Obstetrician Gynecologists, Radiotherapists, Medical Oncologists, Pathologists, Radiologists, among others, since the management of gynecological cancer is multidisciplinary.

In this Supplement, we present eleven (11) varied topics of great interest, in the area of Gynecology Oncology, which includes: human papillomavirus and cervical cancer, cytology with squamous cell atypia, the newly updated guidelines for cervical cancer screening, treatment of preinvasive lesions of the cervix,

management of intraepithelial lesions associated with pregnancy, the new FIGO classification for cervical cancer, management of Bartholin gland cancer, the role of Radical oophorectomies in advanced ovarian cancer, the management of intestinal obstruction in gynecological cancer, palliative care in gynecological cancer, and of course, the creation and operation of new medical postgraduate courses at UCV.

The authors of these works are, some Founders and others, Associates, of the Venezuelan Society of Oncological Gynecology, they are outstanding specialists in this area and, in addition, some of them trained in the only OG Postgraduate that exists in our country, as well as other specialists, who are dedicated to the study and management of these pathologies.

We deeply appreciate the support provided by the Board of Directors of the ANM, chaired by Dr. Enrique Lopez-Loyo, and the Editorial Committee of the Centennial Journal, *Gaceta Medica de Caracas*, directed by its Editor-in-Chief, Dr. Manuel Velasco, and his collaborators, for this great opportunity.

Virus de papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Una mirada al futuro

Human papillomavirus and cervical cancer. A view through the future

Franco Calderaro Di Ruggiero^{1*}, Johatson Freytez^{2**}, Viviana García^{3**}, Lorenzo J Calderaro
Fernández^{4***}, Ernesto Lara Velásquez^{5****}

RESUMEN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH), se ha relacionado como uno de los principales factores en el desarrollo de los cánceres del tracto genital femenino. En la actualidad, se entiende que el VPH de alto riesgo (VPH-AR), es necesario, pero no suficiente para el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Casi el 80 % de la población sexualmente activa ha estado en contacto con algún genotipo de VPH. La principal causa de progresión de las lesiones preinvasivas a cáncer de cuello uterino, parece ser la persistencia de la infección durante varios años y está depende de otros factores como el estado inmunológico (inmunosuprimido), uso de anticonceptivos orales,

tabaquismo, multiparidad e infección por Chlamydia trachomatis. Entendiendo que la infección por VPH es una enfermedad prevenible, el uso ampliado de las vacunas aprobadas actualmente, debe extenderse de manera homogénea a toda la población en general.

Palabras clave: Virus del papiloma humano, cáncer de cuello uterino, vacunas.

SUMMARY

Human papillomavirus virus (HPV) infection has been linked as one of the main factors in the development of female genital tract cancers. Nowadays, it is understanding that high-risk HPV (HR-HPV), is necessary but not sufficient for the development of cervical cancer. Nearly 80 % of the sexually

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.2>

ORCID: 0000-0002-7101-8481¹

ORCID: 0000-0002-6643-3146²

ORCID: 0000-0003-4418-8327³

ORCID: 0000-0001-5700-7500⁴

ORCID: 0000-0001-5045-0120⁵

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

*Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV),

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

**Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

***Estudiante de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela.

****Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital Dr. Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Sc Franco Calderaro Di Ruggiero. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairt, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0414-262.00.56.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

active population, has been in contact with any genotype of HPV. The main cause of progression of preinvasive lesions to cervical cancer seems to be the persistence of the infection for several years, and this depends on other factors such as the immune status (immunosuppression), use of oral contraceptives, smoking, multiparity, and Chlamydia trachomatis infection. Understanding, HPV infection is a preventable disease, the expanded use of currently approved vaccines should be homogeneously spread throughout the general population.

Keywords: *Human papillomavirus, cervical cancer, vaccines.*

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH), ha sido asociado hasta en el 5 % de todos los cánceres humanos (1). La infección por VPH se asocia con el desarrollo ulterior de lesiones preinvasoras y malignas del cuello uterino, área anogenital (vulva, vagina, pene, ano), cabeza y cuello, y esófago (2-6). La infección por VPH ha sido relacionada como uno de los principales factores causantes del cáncer del tracto genital femenino, y los estudios epidemiológicos muestran su presencia en hasta el 99 % de los cánceres de cuello uterino y entre el 40 % y el 85 % de todos los carcinomas vaginales y vulvares (7). Comúnmente, se reconoce a la infección por VPH por transmisión sexual, donde la mayoría de los individuos expuestos al virus pueden eliminarlo de forma espontánea, no obstante, existe hasta un 10 % de tasa de persistencia que puede conllevar al posterior desarrollo de cáncer en el 1 % de las personas infectadas (8-10). Dado a esto, se discuten los mecanismos por el cual el VPH induce cambios en el epitelio normal del cuello uterino que promueven la formación de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC), cuyo diagnóstico y tratamiento, son prescindible en la disminución de la incidencia de cáncer de cuello uterino.

INFECCIÓN POR VPH. CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGO ONCOGÉNICO

En la actualidad existen cinco grupos de genotipos del VPH, llamados alfa, beta, gama,

lambda y mu, de estos el grupo más grande es el grupo alfa, en el cual se describen 64, que tienen tropismo principalmente por el epitelio de las mucosas (11). Cerca del 80 % de la población sexualmente activa ha estado en contacto con el VPH del grupo alfa a lo largo de su vida, en este grupo aproximadamente 40 subtipos de estos son transmitidos en las relaciones sexuales, pudiendo infectar el tracto genital, ano y orofaringe (10-15). La capacidad transformante de los genotipos del VPH ha permitido clasificarlo a su vez de acuerdo con el riesgo oncogénico, en bajo y alto riesgo (Cuadro 1) (13,16).

El segundo grupo más amplio es la beta, estos infectan principalmente el epitelio cutáneo (17). Los VPH pertenecientes a este grupo en conjunto con la radiación ultravioleta (UV), están asociados con los carcinomas escamosos de piel, siendo este el cáncer humano más común. Los grupos restantes generalmente solo causan enfermedades benignas (18).

Desde 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS), definió el VPH-16 como un agente viral promotor tumoral. Con bases a esto, se estima que el VPH-16 y VPH-18 son los principales agentes causales de cáncer de cuello uterino en el 55 % y 15 % de los casos respectivamente (15). A lo largo del tiempo el papel fundamental del VPH de alto riesgo (VPH-AR) en la carcinogénesis, se ha comprendido al punto tal que en la actualidad se hace distinción a vías de formaciones de cáncer de cuello uterino dependientes de VPH-AR, y vías no VPH-AR dependientes (19). Se entiende que el VPH-AR es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (20).

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (*International Agency for Research on Cancer [IARC]*), a través de proyección del Observatorio Global del Cáncer (*Global Cancer Observatory [GLOBOCAN]*) para el año 2020, estimaron 3 709 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en Venezuela (21). Datos nacionales retrospectivos como los publicados por Lobo J y col., 2019 (22), nos muestran que dentro del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), la incidencia de cáncer de cuello uterino representó 52 % de la patología atendida desde el 2000 hasta el 2015, siendo el 10 %

Cuadro 1

Lugares anatómicos susceptibles a infección por VPH

Lugar anatómico	Enfermedades VPH	Tipos de VPH independiente
Piel	Verruga	1,2,3,4,7,10,26,27,28,29,41,48,50,57,60,63,65,75,76,77,88,95
	Epidermodisplasia verruciforme	5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,36,37,38,46,47,49,75,76,80,92,93,96
Orofaringe, laringe, cavidad oral	Cánceres de cabeza y cuello	16 principalmente (otro VPH alto riesgo en baja frecuencia)
Cavidad oral	Hiperplasia epitelial focal	13,32
Laringe	Papilomatosis laríngea	6,11
Tracto anogenital	Verrugas genitales (bajo riesgo)	6,11
	Neoplasia intraepitelial (bajo riesgo)	40,42,43,44,53,54,61,72,73,81
	Neoplasia intraepitelial y cáncer cervical (alto riesgo)	16,18,31,33,39,45,51,52,56,58,68,73,82 (26,53,66)

Nota: Esta no es una lista exhaustiva.

Fuente: Graham, 2017 (16).

correspondiente a estadios I, con edad promedio de 42 años.

Estos datos ponen en manifiesto la necesidad ampliada de generar mayor entendimiento de este gran problema de salud mundial, que hoy en día logra ser prevenible.

HISTORIA NATURAL

En general, se conoce al VPH como un ADN doble hebra circular no envuelto con cápside eicosaédrica de aproximadamente 8 kilobases (kb), cuyo genoma puede ser dividido en tres secciones: 1) región temprana (*Early*), que codifica 7 proteínas virales que tiene función reguladora en las células epiteliales infectadas (E1, E2, E4, E5, E6, E7), 2) región tardía (*Late*), la cual codifica las dos proteínas estructurales L1 y L2, que le dan forma a la cápside viral y 3) la región de control largo (*long control region*),

también conocida como región reguladora corriente arriba (*upstream regulatory region* [URR])(16,23).

El ciclo de vida del VPH inicia con la infección de la capa basal del epitelio del cuello uterino a través de microabrasiones, que comprometen la continuidad de la barrera epitelial en el momento de la actividad sexual (23). El genoma del VPH es mantenido en bajo número de copias en la infección de las células basales hospederas. En conjunto con la diferenciación de las células epiteliales, el virus se replica a un alto número de copias y expresa los genes de la cápside (L1 y L2), esto se traduce a la producción de una nueva progenie de viriones que son liberados desde la superficie del epitelio (24). Para la persistencia del VPH, se necesita infectar a las células basales mostrando características parecidas a las células madre que aún son capaces de proliferar. Este fenómeno es menos común en el VPH de bajo riesgo (VPH-BR).

La zona de transformación del cuello uterino es la región más susceptible a la carcinogénesis por VPH-AR, esto debido a su capacidad mitótica elevada que provee el nicho de asiento para la recepción de la información genética del VPH (19,20,25).

La carcinogénesis del cuello uterino puede ser definida como el mecanismo complejo de división celular incontrolada, que puede involucrar integración de la genética del VPH junto a otros cambios celulares y factores epigenéticos. Al ocurrir la infección por el VPH, el ADN puede generar mutaciones a nivel celular, y junto a otras condiciones ambientales, conllevan a la integración viral, y así lograr utilizar la ingeniería de síntesis de ADN del hospedador. Como resultado de lo anterior, el virus logra evadir los mecanismos de defensa inmune y celular, mientras promueve la proliferación celular e inhibe los mecanismos apoptóticos (16,26).

El potencial oncogénico del VPH-AR, depende de la regulación de los factores de transcripción viral que, en un inicio de la infección, puede presentar el genoma del VPH no integrado (episoma), y que resulta en el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical, no obstante cuando este genoma se integra al genoma del hospedador, puede conllevar al desarrollo ulterior de neoplasia intraepitelial de alto grado (NIC3) y cáncer de cuello uterino (27). La integración del genoma viral aunado a la disregulación de la proteína E2, la cual es un supresor de las oncoproteínas E6 y E7, contribuyen al proceso de carcinogénesis, lo que se traduce en una sobreexpresión de las proteínas virales E6 y E7 que eventualmente alteran los mecanismos apoptóticos fisiológicos celulares (28-30). La sobreexpresión de E6 y E7 por sí solas no son suficientes para contribuir al proceso de carcinogénesis, por lo que en la actualidad es necesario establecer los diferentes mecanismos tanto genéticos como epigenéticos que contribuyen en el mismo (26).

La unión de E6 al p53 (también llamado guardián del genoma humano), con función principal de supresor tumoral, genera la degradación del mismo, lo que se traduce a la continuidad de la proliferación celular. Por otra parte, E7 se une a la proteína de retinoblastoma (pRB), logrando su inactivación y degradación,

esto genera la liberación del E2F (factor de transcripción) el cual activa los genes de proliferación celular (28,30). El control epigenético de la expresión de genes virales y del hospedador, juega un papel importante en la carcinogénesis al involucrar cambios en la metilación de ADN (posible silenciamiento de supresores tumorales del hospedador), modificación de histona y amplificación del ácido desoxirribonucleico (ARN) no codificante (26,29).

El proceso de carcinogénesis en cuello uterino involucra la integración del VPH, logrando impactar y desregular las diferentes vías, incluyendo la inactivación y degradación del p53 y pRB, que conllevan a la división celular descontrolada, proliferación, evasión de la supresión tumoral y otras características de la carcinogénesis.

FACTORES DE RIESGO PARA PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL A CÁNCER

La principal causa de progresión de lesiones preinvasoras a cáncer de cuello uterino, parece ser la persistencia de la infección en un período de varios años, en las células basales y células madre epiteliales, con al menos un subtipo de VPH-AR (31). Los principales factores de riesgo descrito son: estado inmunológico (inmunocomprometido), uso de anticonceptivos orales, hábito tabáquico, multiparidad, infección por *Chlamydia trachomatis* (32-34). La inmunosupresión de las pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tiene un riesgo 5 veces mayor de desarrollar cáncer de cuello uterino, esto probablemente está asociado a la posibilidad aumentada de infección por VPH-AR persistente (35). Existe en la actualidad evidencia que expone la importancia del microbioma vaginal en la protección o quizás estimulación de la enfermedad preinvasora del cuello uterino, esto puede estar asociado a la composición específica de cada población bacteriana que podría ejercer diversos efectos sobre la persistencia del VPH, como el posible aumento de la fase de mantenimiento de la replicación viral en las células madre epiteliales infectadas inicialmente (29). No obstante,

independientemente del sitio anatómico infectado por el VPH, la clave requerida para la progresión de las neoplasias intraepiteliales cervicales a cáncer es la expresión aumentada de las oncoproteínas virales E6 y E7 en las células infectadas durante su división (30).

VACUNAS

El cáncer de cuello uterino hoy en día se considera una enfermedad altamente prevenible debido a la efectividad de la prevención primaria y a los programas de cribado que ofrecen una detección oportuna del virus y las lesiones preinvasoras. La prevención primaria ha sido bien documentada, y hoy en día, los programas de salud fomentan la prescripción de vacunas como parte de la misma (36,37). En la actualidad existen tres vacunas disponibles comercialmente, estas son: Cervarix (bivalente, VPH-16 y VPH-18), Gardasil (tetraivalente, VPH-6,11,16,18) y Gardasil 9 (nonavalente VPH-6,11,16,18,31,33,45,52,58), las mismas están compuestas por partículas de virus semejantes (*virus-like particle*), derivadas del ensamblaje de la expresión recombinante de la proteína mayor de la cápside viral L1 (26). Su administración es mediante vía intramuscular y los esquemas actualmente aprobados requieren de una vacunación completa no mayor a 6 meses (niñas y niños de 9 a 14 años, 2 dosis y mayores a 15 años hasta los 45 años, 3 dosis) (38). Se ha documentado el mantenimiento de anticuerpos por más de una década en mujeres jóvenes sanas, niño preadolescente y niñas con tasa de seroconversión del 100 % (39). En este mismo orden de ideas, existe evidencia reportada sobre la experiencia en múltiples países los cuales han implementado estrategias de vacunación de amplia cobertura, que demuestran la efectividad de las vacunas (37,40-42). Por otra parte, aunque las campañas para masificar la implementación de vacunas no son ampliamente difundidas dentro de los países de bajos ingresos, la detección precoz de las neoplasias preinvasoras sigue siendo de gran utilidad en el contexto de diagnosticar y reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino (43).

Otro escenario ha sido bien establecido en países con altos ingresos, debido a sus programas de pesquisa implementados, logrando reducir en gran medida la incidencia y mortalidad por cáncer

de cuello uterino (44,45). Lei y col. (46) pone en manifiesto los resultados de la efectividad y la eficacia de la vacuna contra el VPH en prevenir neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC2 y NIC3), y el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix uterino, en el análisis demográfico de una población de 1 672 983 niñas y mujeres en edades comprendidas entre 10 y 30 años, que posterior a la administración de la vacuna tetraivalente, demostró una reducción sustancial del riesgo de cáncer de cuello uterino en la población antes mencionada (solo 8 casos de cáncer de cuello uterino fueron detectados en la población vacunada, comparado con 549 casos en la población no vacunada).

Hoy en día los esfuerzos por reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, han llevado al lanzamiento de una estrategia mundial por parte de la OMS que para el año 2030, proponen lograr en todos los países del mundo una cobertura de vacunación del 90 %, con una cobertura de detección del 70 %, y el acceso al tratamiento de las lesiones preinvasoras y de cáncer de cuello uterino del 90 %, incluyendo en estos el acceso a los cuidados paliativos, una estrategia ambiciosa e inclusiva que asegura erradicar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública (47).

CONCLUSIÓN

-Siendo la infección por el VPH una enfermedad prevenible, el uso ampliado de las vacunas actualmente aprobadas, debe ser difundida de forma homogénea en la población en general. -El acceso a las mismas se ve limitado sobre todo en países en vías de desarrollo. -Como parte del plan para disminuir la incidencia de cáncer de cuello uterino, se ha estipulado dentro de las metas de la OMS, el plan (90-70-90), que busca controlar la gran incidencia de esta infección. -El manejo de las lesiones preinvasoras y la correcta identificación de las pacientes en riesgo, son claves en el desarrollo ulterior del tratamiento. -Hoy en día se conoce que el pronóstico de las pacientes con cáncer de cuello uterino cuyo desarrollo es dependiente del VPH, es más favorable respecto a aquellas que desarrollan el cáncer de forma VPH independiente, aunque en la aplicabilidad clínica no hay diferencias en

el tratamiento, las guías internacionales sugieren el reconocimiento y la información de los mismos por patólogos expertos. -Se propone incrementar la adherencia a programas de prevención en salud, en aquellas poblaciones con riesgo aumentado para el desarrollo de lesiones preinvasoras, con la finalidad de disminuir la incidencia de las mismas y aplicar el tratamiento oportuno, aminorando la prevalencia de cáncer de cuello uterino.

REFERENCIAS

- de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country, and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-670.
- Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus, and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F34-F54.
- Serrano B, de Sanjose S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1732-1741.
- Hansen BT, Campbell S, Nygard M. Long-term incidence trends of HPV-related cancers, and cases preventable by HPV vaccination: A registry-based study in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019005.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203.
- Bosch F, Manos M, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):796-802.
- Araldi R, Sant'Ana T, Modolo D, Correa de Melo T, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:1537-1556.
- Milner D, Pecora N, Solomon I. Diagnostic pathology. Infectious diseases. Elsevier Health Sciences. 2015.
- Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30: F24-F33.
- Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*. 2013;445(1-2):224-231.
- Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The papillomavirus episteme: A major update to the papillomavirus sequence database *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D499-D506.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. S. ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019.
- Hammer A, Rositch A, Qeadan F, Gravitt P, Blaakaer J. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138:2795-2803.
- Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D, Liou D, et al. The papillomavirus episteme: A major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*. 2017;45:D499-D506.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*. 2010;117(Suppl):S5-S10.
- Graham S. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: A comprehensive review. Review article. *Clin Sci*. 2017;131:2201-2221.
- Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:808-816.
- Tommasino M. The biology of beta human papillomaviruses. *Virus Res*. 2017;231:128-138.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; (WHO classification of tumours series. 5th edition. 2020;4). <https://publications.iarc.fr/592>.
- Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-19.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), Observatorio Global del Cáncer (Global Cancer Observatory [GLOBOCAN]) 2020. <https://gco.iarc.fr/>.
- Lobo J, Calderaro Di R F, Jurado J, Escalona S, López A, Diaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del servicio oncológico hospitalario IVSS. *Rev Venezol Oncol*. 2019;31(1):15-26.
- Stubenrauch F, Laimins LA. Human papillomavirus life cycle: Active and latent phases. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(6):379e86.
- Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human

- papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863e90.
25. Yang E, Quick M, Hanamornroongruang S, Lai K, Doyle LA, McKeon FD, et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: A proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol*. 2015;28(7):994e1000.
 26. Chan C, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongtay K, Azizan A. Human papillomavirus infection and cervical cancer: Epidemiology, screening and vaccination – Review of current perspectives. Review article. *J Oncol*. 2019; ID 3257939.
 27. Lehoux M, D'Abramo M, Archambault J. Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):268-280.
 28. Jing Y, Wang T, Chen Z, Ding X, Xu J, Mu X, et al. Phylogeny and polymorphism in the long control regions E6, E7, and L1 of HPV Type 56 in women from southwest China. *Mol Med Reports*. 2018;17(5):7131-7141.
 29. Groves I, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol*. 2015;235(4):527-538.
 30. Moody C, Laimins L. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:550-560.
 31. Westrich J, Warren C, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*. 2017;231:21-33.
 32. Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia trachomatis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3077
 33. Hellberg D. Sex steroids and cervical cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:3045-3054.
 34. Guidry J, Scott R. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res*. 2017;231:139-147.
 35. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki A. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 2017;179:168-182.
 36. Brotherton L. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res*. 2019;7:138-140.
 37. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, Sato N, Ooyama N, Takahashi O, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women, *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1597-1601.
 38. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases. Administering HPV Vaccine. Consultado el 04 de Julio 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>.
 39. Nygard M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(8):943-948.
 40. United States Food and Drug Administration, FDA approves Gardasil 9 for prevention of certain cancers caused by five additional types of HPV, August 2018, <https://www.esmo.org/Oncology-News/FDA-Approves-Gardasil-9-for-Prevention-of-Certain-Cancers-Caused-by-Five-Additional-Types-of-HPV>.
 41. Palmer T, Wallace L, Pollock K, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunization with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: A retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:11161.
 42. Gertig D, Brotherton J, Budd A, Drennan K, Chappell G, Saville A. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: A data linkage study. *BMC Medicine*. 2013;11(1):227.
 43. Campos N, Tsu V, Jeronimo J, Mvundura M, Kim J. Evidence-based policy choices for efficient and equitable cervical cancer screening programs in low-resource settings. *Cancer Med*. 2017;6(8):2008-2014.
 44. White M, Wong F. Preventing premature deaths from breast and cervical cancer among underserved women in the United States: Insights gained from a national cancer screening program. *Cancer Causes and Control*. 2015;26(5):805-809.
 45. Drolet M, Benard E, Boily M, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programs: A systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-580.
 46. Lei L, Ploner A, Elfström M, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-1348.
 47. Global Strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC B-NC-SA 3.0 IGO. CIP data is available at: <http://apps.who.int/iris>.

Citología con atipias de células escamosas

Cytology with scamous cell attypes

Mireya González Blanco¹, Norma Ozal²

RESUMEN

La categoría citológica de atipias de células escamosas de significado incierto fue introducida en 1988 como parte del Sistema Bethesda. El diagnóstico descriptivo debería ser: células escamosas atípicas de significado indeterminado, acompañado de la recomendación de seguimiento y/o tipo de investigación subsiguiente. El concepto de casos equívocos no era nuevo, y esta categoría reemplazaba los diagnósticos de clase III de Papanicolaou. El Sistema Bethesda fue revisado en 1991, para proporcionar criterios precisos para los términos de diagnóstico y resolver dificultades en su aplicación. En 2001, sustituyó esta categoría por atipias de células escamosas, con una definición más estrecha y un sistema dicotómico simple de calificadores: significado incierto y no se puede excluir

una lesión de alto grado. En 2014, se sugirió emplear esta última categoría cuando no se pueda diferenciar alto de bajo grado. Se revisa la reproducibilidad del diagnóstico, la evolución clínica y el enfoque estándar para el manejo.

Palabras clave: Citología cervical, atipia de células escamosas, Sistema Bethesda, cáncer de cuello uterino.

SUMMARY

The cytological category of squamous cell atypia of uncertain significance was introduced in 1988 as part of the Bethesda System. The descriptive diagnosis should be atypical squamous cells of indeterminate significance, accompanied by the recommendation for follow-up and/or subsequent type of research. The concept of equivocal cases was not new, and this category replaced class III Pap diagnoses. The Bethesda System was revised in 1991, to provide

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.3>

ORCID: 0000-0002-1977-1767¹

ORCID: 0000-0001-7254-8743²

Servicio de Ginecología, Maternidad “Concepción Palacios”, Av. San Martín, Caracas, Venezuela.

¹Médico Obstetra y Ginecólogo, Universidad Central de Venezuela. Directora/Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

²Médico Obstetra y Ginecólogo, Universidad Central de Venezuela. Jefa del Servicio de Ginecología, Maternidad “Concepción Palacios”. Directora del Programa de Especialización de Obstetricia y Ginecología UCV/MCP.

Correspondencia: Dra. Mireya González. Servicio de Ginecología, Maternidad “Concepción Palacios”, Av. San Martín, Caracas, Venezuela.

Tel: 0412-623.72.91.

E-mail: mireyagonzalez@gmail.com

precise criteria for diagnostic terms and to resolve difficulties in its application. In 2001, it replaced this category with squamous cell atypia, with a narrower definition and a simple dichotomous system of qualifiers: uncertain significance and a high-grade lesion cannot be excluded. In 2014, it was suggested to use the latter category when high from low grades cannot be differentiated. The reproducibility of the diagnosis, the clinical evolution, and the standard approach to management are reviewed.

Keywords: *Cervical cytology, squamous cell atypia, Bethesda System, cervical cancer.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es un problema importante de salud de las mujeres en todo el mundo. La mayoría de los casos ocurren en países en desarrollo que tienen programas de detección ineficaces. Su incidencia y mortalidad en Estados Unidos (EE.UU), han ido disminuyendo en los últimos 30 años debido a la detección generalizada. En EE.UU, el diagnóstico de cáncer de cuello uterino generalmente es en mujeres que nunca han recibido pruebas de detección, o estas, han sido inadecuadas. La infección por el virus del papiloma humano (VPH), es uno de los factores de riesgo más comunes para el cáncer de cuello uterino. Hay más de 100 genotipos diferentes del VPH y las consideradas de alto riesgo están involucradas en la etiología del cáncer. Se han evaluado y ajustado las pautas de detección para el cáncer de cuello uterino, teniendo en cuenta el tiempo necesario para la progresión de la enfermedad. Los métodos de detección incluyen la citología y las pruebas del VPH (1,2).

Según la *International Agency for Research of Cancer* (Globocan 2020), se produjeron 604 127 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en 2020 a nivel mundial, con una tasa de incidencia estandarizada por edad, de 13,3 por 100 000 mujeres, ocupando el cuarto lugar entre los cánceres más diagnosticados (6,5 %), excluyendo el melanoma. Además, produjo 341 831 muertes, es decir, 56,6 % de los casos diagnosticados (3).

Se estima que para el 2021 en EE.UU, se diagnosticarán 14 480 casos de cáncer cervical invasivo y que 4 290 mujeres morirán de la enfermedad (31,1 %) (1). Esas tasas han

ido mejorando constantemente. Las tasas de incidencia se han estabilizado en la década más reciente. De 2009 a 2018, el ritmo de disminución de la tasa de mortalidad disminuyó a menos del 1. % por año. Esta mejora se ha atribuido en gran medida a la detección con la prueba Papanicolaou (Pap) (1).

En Venezuela, la información estadística del Registro Central de Cáncer estima que para 2018, ocurrieron unos 4 500 casos nuevos y 1 850 defunciones de cáncer de cuello uterino (41,1 %) y ocupa el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad, detrás del cáncer de la glándula mamaria. Para el año 2015, la tasa estandarizada de incidencia fue de 25,3 por 100 000 mujeres, mostrando un leve descenso de 37,27 por 100 000 en el trienio 1992-1994, al 25,14 por 100 000 en el trienio 2013-2015. La curva de mortalidad tiene un comportamiento similar, descendiendo de 17,27 por 100 000 a 10,93 x 100 000 en el mismo período (4).

El carcinoma escamoso invasivo del cuello uterino resulta de la progresión de lesiones precursoras preinvasivas llamadas neoplasia intraepitelial cervical (NIC). No todas estas lesiones progresan a cáncer invasivo; muchas lesiones leves y moderadas retroceden. La velocidad a la que el cáncer invasivo se desarrolla a partir de una NIC suele ser lenta, medida en años y tal vez décadas. Esta larga historia natural proporciona la oportunidad de despistaje para detectar eficazmente este proceso durante la fase preinvasiva, permitiendo así el tratamiento y la curación tempranos. Debido a que muchas de estas lesiones preinvasivas, especialmente las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), nunca habrían progresado a cáncer invasivo, la detección también produce el riesgo de conducir al tratamiento en mujeres que no necesitan ser tratadas (1).

El VPH es un virus oncogénico y el agente etiológico del cáncer cervical y la enfermedad premaligna relacionada. El VPH se transmite por contacto sexual. Las mujeres sexualmente inactivas rara vez desarrollan cáncer de cuello uterino, mientras que la actividad sexual a una edad temprana con múltiples parejas sexuales es un factor de riesgo importante. Casi todas las mujeres con cáncer de cuello uterino invasivo tienen evidencia de infección por VPH; sin

embargo, la mayoría de ellas, nunca desarrollan cáncer de cuello uterino; por lo tanto, esta infección es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer (1).

La categoría diagnóstica de células escamosas atípicas ha sido probablemente la interpretación más controvertida hecha en las pruebas de Pap desde que fue propuesta por primera vez por el Sistema Bethesda original (TBS) (5). A pesar de la oposición, a veces fuerte, a su uso, los estudios han demostrado que este diagnóstico citológico se correlaciona con muchos casos de neoplasia intraepitelial cervical de los grados 2 a 3, encontrados en el seguimiento de pruebas de Pap anormales y que la eliminación de esta categoría disminuiría significativamente la precisión (6).

La presente revisión se realizó con la finalidad de aclarar algunos aspectos sobre las atipias de células escamosas y analizar la conducta ante las pacientes que han recibido ese diagnóstico.

Citología en el despistaje de lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello uterino

La prueba de Pap, nunca se ha examinado en un ensayo controlado aleatorio. Sin embargo, un gran grupo de datos observacionales consistentes apoya su eficacia en la reducción de la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de cuello uterino han disminuido considerablemente en un número de grandes poblaciones, después de la introducción de programas de detección bien ejecutados. Las reducciones en la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino han sido proporcionales a la intensidad de las pruebas de detección (1). Los estudios de control de casos han encontrado que el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino invasivo es de tres a diez veces mayor en mujeres que no han sido examinadas. El riesgo también aumenta con el aumento del tiempo, después de la última prueba normal de Pap (1).

Los estudios que comparan una prueba de Pap, con las pruebas repetidas de Pap, han encontrado que la sensibilidad de cualquier anomalía en una sola prueba para detectar lesiones de alto grado es del 55 % al 80 %. Debido a la naturaleza habitual de crecimiento lento del cáncer de cuello uterino, la sensibilidad de un programa

de pruebas regulares de Pap, es probablemente mayor. Un factor importante en la precisión de esta prueba es la adecuación de la muestra obtenida. Un entrenamiento adecuado y el uso de técnicas como el cepillo citológico pueden mejorar la sensibilidad. Se han desarrollado técnicas recientes que emplean citología basada en líquidos para mejorar la sensibilidad del cribado. Sin embargo, las pruebas convencionales de Pap, son un poco más sensibles y específicas que la citología basada en líquidos. Una ventaja de la citología basada en líquidos es que las pruebas de VPH se pueden realizar en la misma preparación; una desventaja, es que los enfoques basados en líquidos son más costosos que las pruebas convencionales de Pap (1). Debido a que el cáncer de cuello uterino está creciendo lentamente, una considerable incertidumbre rodea el problema del intervalo de cribado óptimo. El valor predictivo positivo (VPP) de la detección 1 año después de una prueba de Pap negativa, es 0 %; después de 2 años, el VPP es del 0,9 %, por lo tanto, las pruebas de Pap, no deben repetirse dentro de los 2 años siguientes a una prueba negativa. No se han encontrado diferencias entre la detección cada 2 años y la detección cada 3 años (1).

La *Food and Drugs Administration* de EE.UU (FDA), ha aprobado varias pruebas de VPH. La mayoría de estas pruebas se basan en la detección de ADN a partir de uno o más tipos oncogénicos de VPH. Una prueba detecta el ARN del VPH. Las pruebas de VPH están aprobadas para su uso en dos contextos: 1. Como una segunda prueba (es decir, triaje) después de un resultado de citología equívoco de atipias de células escamosas de significado incierto o indeterminado (ASC-US); y 2. Para el cribado primario en combinación con la citología cervical, para mujeres de 30 años o más (1).

Como se señaló previamente, la tasa de muerte por cáncer cervical ha caído sustancialmente desde la introducción de la citología cervical, hace más de 70 años.

El número de pacientes que presentan en su citología un reporte de ASC-US, es cada vez mayor. Dado que los cambios citológicos interpretados como ASC-US y ASC-H (atipias de células escamosas que no permiten excluir una lesión de alto grado), tienen una asociación

variable con diagnósticos de NIC 2 y 3, aunque siempre con un mayor número de casos de NIC 2-3, en las biopsias de pacientes con ASC-H, en comparación con ASC-US (7), es importante la evaluación de la evolución de las pacientes que han recibido ese diagnóstico.

En 2001, Solomon y col. (8), publicaron datos del *ASCUS-LSIL Triage Study* y lesiones intraepiteliales de bajo grado (ALTS), para determinar el manejo de los extendidos mínimamente anormales. Evaluaron tres estrategias de gestión disponibles: colposcopia inmediata, triaje del (VPH) y seguimiento conservador (9). Concluyeron que las pruebas de captura de híbridos 2 para detectar ADN del VPH, son una opción viable en el manejo de mujeres con ASCUS. Tiene mayor sensibilidad para detectar NIC 3 o superior y especificidad comparable a una sola prueba citológica adicional que indica ASC-US o superior.

Sin embargo, a pesar de que se plantean estas tres opciones de manejo, y de que TBS 2001 (10), sobre la base de los resultados del estudio (8), aprobó como la opción de gestión preferida para la categoría Bethesda ASC-US, la realización de pruebas de VPH de alto riesgo (VPH-AR) por ser la conducta más rentable, en la práctica diaria en Venezuela, no parece existir un acuerdo sobre cuál es mejor utilizar, o cuál de ellas es útil en los diferentes grupos poblacionales, fundamentalmente por dificultades con la disponibilidad de la prueba para la determinación del ADN de VPH-AR.

Es así que existe una gran heterogeneidad en la orientación y en el manejo que los profesionales de la salud han venido realizando con estas pacientes, lo cual podría influir en la evolución de los casos, aplicando tratamientos invasivos a pacientes con cuellos básicamente sanos o, peor aún, dejando casos de neoplasias intraepiteliales sin diagnosticar, y por lo tanto demorando el tratamiento.

Con la finalidad de lograr la estandarización de las pautas de conducta a seguir con las pacientes que reciben el diagnóstico citológico de atipias de células escamosas en sus dos variedades, es fundamental identificar la frecuencia de los casos, las conductas planteadas, los diagnósticos finales, la evolución de las pacientes y la frecuencia de pérdida de seguimiento, esto último de

gran importancia cuando se plantea conducta conservadora.

Evolución histórica de las atipias de células escamosas, dentro del Sistema Bethesda

A nivel mundial, los resultados de la pesquisa citológica se reportan usando TBS (2). Este surge en respuesta a las preocupaciones en relación con la interpretación de las pruebas de Pap. Las críticas a la citología cérvicovaginal se enfocaban en que se debía mejorar la calidad y la seguridad de la citopatología (5). Un hallazgo crítico era la comunicación de los resultados a los clínicos. La terminología usada en ese momento era variada, ambigua y generaba confusión acerca de las implicaciones clínicas del reporte. Surgió así el Sistema Bethesda, comúnmente abreviado como TBS (*The Bethesda System*), como un sistema uniforme para el reporte que proporcionó una efectiva comunicación entre el citopatólogo y el médico clínico de referencia, facilitó tanto la correlación citohistopatológica, como la investigación en epidemiología, biología y patología de la enfermedad cervical y, además, permitió la obtención de datos confiables para análisis estadísticos comparativos nacionales e internacionales (9). Antes de TBS, los laboratorios utilizaban una variedad de términos no reproducibles para el reporte de la citología cervical. Para subsanar esto, el *National Cancer Institute* (NCI), convocó un taller con el objetivo de desarrollar un sistema de notificación de pruebas de Pap, que comunicara los hallazgos de la citología a los médicos de una manera clara y relevante (9). Un grupo de individuos, con experiencia en citopatología ginecológica, histopatología y manejo clínico de pacientes, se reunieron en Bethesda en diciembre de 1988, y formularon la primera versión de TBS (5). Esta terminología se fundamentó en tres principios básicos que siguen siendo ciertos hoy en día, tres décadas y 3 actualizaciones más tarde. La terminología debe ser 1) clínicamente relevante, 2) reproducible y flexible, y 3) reflejar la comprensión más actual de la neoplasia cervical (5,9).

TBS 1988, creó un marco estandarizado para los informes de citología cervical que incluía entre muchas otras cosas, una nueva terminología de 2 niveles para reportar lesiones intraepiteliales

CITOLOGÍA CON ATIPIAS

escamosas (LIE) asociadas al VPH: de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG), a fin de mejorar la reproducibilidad. Un componente importante de TBS 1988, fue una aclaración del término mal entendido de atipia (5,9). Como hallazgo equívoco, la atipia había sido sobreutilizada y aplicada de manera altamente inconsistente, lo que llevó a una confusión considerable. En TBS, la atipia se definió específicamente para incluir solo los casos en los que los hallazgos citológicos eran de importancia indeterminada; el término no debía utilizarse en casos en los que se presentaban cambios inflamatorios, reactivos, preneoplásicos o neoplásicos claramente presentes. Esta definición también se aplicó a casos de anormalidad epitelial glandular. Esto dio lugar a los términos de células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASCUS) y células glandulares atípicas de importancia indeterminada (AGUS).

A los pocos años de su introducción, TBS obtuvo una aceptación generalizada en la práctica clínica en los EE.UU y, a partir de entonces, a nivel internacional. Alentado por los primeros beneficios de esta nueva terminología estandarizada y, dado que inicialmente no se propusieron criterios morfológicos específicos para las categorías de diagnóstico individuales, el NCI organizó un taller de seguimiento en Bethesda, en abril de 1991, para evaluar críticamente a TBS, considerar las áreas de mejora (11), proporcionar criterios precisos para los términos de diagnóstico e intentar resolver las dificultades en su aplicación en la práctica diaria (12). Con la creciente implementación de la terminología de TBS a principios de la década de 1990, quedó claro que la gran mayoría de los resultados de citología cervical anormales cayeron en las categorías equívocas de ASCUS o LIEBG. El NCI concibió un plan de manejo para estas pacientes y lo denominó estudio ALTS, es decir, estudio de triaje para atipias de células escamosas de significado indeterminado y lesiones de bajo grado (8). El mismo fue diseñado como un ensayo multicéntrico aleatorizado para comparar las 3 estrategias de manejo disponibles: colposcopia inmediata, triaje de VPH y seguimiento conservador (9). Este gran ensayo clínico aleatorizado, demostró la rentabilidad del uso de pruebas de VPH para aclarar el riesgo de un resultado de ASCUS (8). ALTS asignó

aleatoriamente a mujeres con ASCUS a una de las tres estrategias de gestión: colposcopia inmediata, determinación de ADN de VPH y derivación a colposcopia si los resultados de la prueba del VPH fueron positivos, y seguimiento conservador y derivación a colposcopia solo si la citología control era LIEAG. La estrategia de triaje del VPH fue tan sensible para la detección de NIC 2+ como la colposcopia inmediata, al tiempo que remitía solo a aproximadamente la mitad de las mujeres para el procedimiento (1,8,9). Repetir la citología con referencia a colposcopia en el umbral de una lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), fue menos sensible para NIC 3+ (60 %), en comparación con el triaje del VPH (92 %); sin embargo, el uso de un umbral citológico de ASCUS para la remisión aumentó la sensibilidad, pero resultó en un 72 % mujeres con ASCUS sometidas a colposcopia. Las pruebas de VPH no se recomiendan para mujeres adolescentes con ASCUS, porque la mayoría de estas mujeres son positivas en el VPH. Las pruebas de ADN del VPH generalmente no son apropiadas o clínicamente útiles después de los resultados citológicos de LIEBG, que es más grave que ASCUS, y la mayoría de estas mujeres (84 %-96 %) son positivas en el ADN del VPH oncogénico (1).

De todos los cambios introducidos por TBS, el concepto de ASCUS demostró ser, con mucho, el más controvertido para los médicos clínicos y patólogos por las limitaciones intrínsecas de la interpretación morfológica, que condujeron a una variabilidad significativa en el manejo (9). La frecuencia variable y la mezcla heterogénea de diagnósticos ASCUS por parte de los patólogos, la falta de reproducibilidad y la variabilidad en la conducta a seguir con la lesión subyacente, han generado una enorme confusión en el manejo de las pacientes (12). Esta categoría ha incluido células para las que no se puede hacer una interpretación fiable de LIE, aunque contienen características más marcadas que los cambios meramente reactivos. En TBS 1991, en un intento de definir el riesgo, se sugirió que calificadores como ASCUS a favor de reactivo, o ASCUS a favor de neoplasia podrían ser utilizados. Sin embargo, no se llegó a un consenso sobre cómo definir cada subcategoría y numerosos estudios mostraron que el uso de estos calificadores no era reproducible (12,13). Se reporta que tras

la revisión de los casos de ASCUS, 45,7 % fueron reclasificados como con lesiones de probable naturaleza neoplásica y 54,2 % de probable naturaleza reactiva (7). Otros autores mostraron cifras similares (45,4 % de ASCUS a favor neoplásico y 54,5 % de ASCUS a favor reactivo) (7,14); sin embargo, la ausencia de criterios bien definidos, así como la subjetividad del diagnóstico, hace que la frecuencia relativa no sea consistente, habiendo autores que han reportado 78,5 % probablemente reactivos y el 21,5 % probablemente neoplásico (15). Con relación a las lesiones subyacentes en pacientes con frotis ASCUS, en su mayor parte, el grupo a favor de reactivo tiene una tasa más baja de LIE en el seguimiento que el grupo a favor de neoplasia. Sin embargo, algunos han reportado tasas de LIE tan altas como 51 % y 53 % en el grupo a favor de reactivo, a pesar de ser un porcentaje significativamente menor que el grupo a favor de neoplasia (12). Otros han reportado una tasa más baja de LIE en el grupo ASCUS a favor reactivo (7 %-15 %). Debido a estos informes variados y el potencial de enfermedades significativas, algunos autores han defendido diferentes cualificaciones de ASCUS que podrían resultar más útiles clínicamente (12).

El taller TBS 2001 (10), también patrocinado por el NCI, examinó cuestiones relativas a la terminología y la presentación de informes de la citología cervical. Se produjeron varias actualizaciones significativas. Entre otros, se examinó la posibilidad de eliminar la categoría interpretativa ASCUS, pero esto no se hizo debido a la inaceptable pérdida de sensibilidad y valor predictivo positivo para LIEAG que implicaría.

La propuesta recomendó la sustitución de la categoría ASCUS por células escamosas atípicas (ASC), definida como cambios citológicos que sugieren una lesión intraepitelial escamosa, que son cuantitativa o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva. ASC se subdividió en 2 categorías: células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US) y células escamosas atípicas que no permiten excluir una lesión intraepitelial del alto grado (ASC-H) (9,10,12). Es decir, la categoría ASCUS fue modificada a ASC, con una definición más estrecha y un sistema dicotómico simple de calificadores, es decir, ASC-US y ASC-H, que también reflejaba la biología del VPH (7,9,10).

TBS 2001, elimina las categorías ASCUS a favor de cambios reactivos y a favor de neoplasia (13) y se recomienda que los patólogos juiciosamente reclasifiquen como negativo para lesión intraepitelial o neoplasia maligna (NLIEM) una porción de casos que habrían sido diagnosticados como ASCUS a favor de reactivo bajo el sistema Bethesda anterior (6). La clasificación juiciosa como NLIEM de casos que anteriormente se habrían llamado ASCUS, mejoraba la especificidad de la prueba para la displasia de alto grado, pero también disminuía su sensibilidad (6).

Esta revisión de 2001 no cambió los criterios morfológicos, sino que propuso cambiar su interpretación: ASC ya no sería un diagnóstico de exclusión; ASC-US es un diagnóstico positivo que sugiere una LIE; la categoría probablemente reactiva desapareció, con los patólogos alentados a interpretar estos frotis como negativos. Apareció una categoría ASC-H, en la que no se puede excluir un LIE de alto grado. La idea general era descartar lesiones de alto grado, sabiendo que las LIE de bajo grado se curan principalmente con o sin intervención médica (10,16). Es decir, ASC-US incluye una minoría de casos anteriormente clasificados como ASCUS a favor de reactivos y la mayoría de los casos clasificados formalmente como ASCUS, no especificados de otro modo, o ASCUS a favor de neoplasia y excluye los casos que sugieren LIEAG. Se esperaba que representaran la gran mayoría (90 %- 95 %) de los informes de ASC (12,13). ASC-H se definió como cambios citológicos que sugieren LIEAG, pero carecen de criterios definitivos para la interpretación. A pesar de que se reconoció que era poco reproducible, esta categoría recibió un fuerte apoyo basado en su alto valor predictivo positivo reportado para NIC 2 y NIC 3 en comparación con el resto de ASCUS. Se previó que ASC-H constituiría entre el 5 % y el 10 % o menos del ASC total y, dado un valor predictivo suficientemente superior, lo más probable es que justificara la consideración de diferentes recomendaciones de manejo (12,13).

En esta reunión de actualización de 2001, se aprobó como la opción de gestión preferida para la categoría Bethesda red denominada ASC-US, la realización de pruebas de VPH de alto riesgo (AR-VPH) por ser la conducta más rentable (8).

En 2014, Nayar y col. (17), realizaron la revisión y actualización de TBS. En esa reunión, no se creó ninguna nueva categoría para las alteraciones de células escamosas y se sugirió que en los casos ocasionales en los que no es posible clasificar una LIE como de alto o bajo grado, puede ser apropiado un comentario que explique la naturaleza de la incertidumbre o alternativamente, ser clasificado como ASC-H.

Investigaciones relacionadas con el hallazgo de atipias de células escamosas

En el año 2002, Mc Grath (12) realizó una revisión sobre ASCUS. Según el autor, no existe una práctica uniforme para el diagnóstico o manejo de estos pacientes y el costo anual de tratar agresivamente las lesiones de ASCUS se estima en miles de millones de dólares. Opinó que, desde su introducción en 1988, el diagnóstico de ASCUS ha sido problemático y controvertido porque los ASCUS generan problemas para definirlos, diagnosticarlos, reproducirlos y manejarlos. El artículo repasó los diversos aspectos y problemas de ASCUS, sus controversias en cuanto al diagnóstico, reproducibilidad y manejo, y analiza las posibles direcciones futuras de esta categoría a la luz de las recientes recomendaciones de TBS. Concluyó que la función principal de esta terminología es comunicar al clínico una interpretación que tendrá implicaciones claras para el manejo del paciente. El problema de ASCUS en las pruebas de Papanicolaou es que no es reproducible ni confiablemente predictivo de lesiones; por lo tanto, considera que el propósito de proporcionar una terminología diagnóstica uniforme para este subgrupo de casos ha fracasado. Debido a que ASCUS es heterogéneo y el seguimiento del LIE es bastante variable, frustra la interpretación y el manejo estandarizado.

González (18), en 2003, determinó la frecuencia de citología con reporte de ASCUS en pacientes cuya biopsia es compatible con neoplasia intraepitelial o carcinoma invasivo de cérvix y evaluó algunas características personales y clínicas de estas pacientes. En 60,8 % de las citologías ASCUS la biopsia reportó atipias coilocíticas o condiloma. Hubo 19,6 % de NIC 1, 17,6 % de NIC 2-3 y 1,9 % de carcinoma adenoescamoso. Concluyó que la citología

ASCUS involucra desde cambios benignos, que son la mayoría, hasta neoplasias, por lo cual su reporte no debe desestimarse. Esta información fue apoyada por Boulanger y col. (16), en 2006, quienes realizaron una revisión sobre el reporte citológico de ASCUS y señalaron que un informe de ASCUS siempre es confuso para el clínico, ya que la correlación histológica de este diagnóstico es amplia, va desde una mucosa del cuello uterino totalmente normal hasta un carcinoma infiltrante; la mayoría de las veces es el resultado de cambios inflamatorios o reactivos benignos. Concluyeron que la respuesta citológica del ASC es perturbadora para el médico. Sin embargo, es una eventualidad que debe ser admitida y que permite un cierto equilibrio entre especificidad y sensibilidad. Si esta nosología se eliminara, la citología de cribado se volvería más específica, pero perdería sensibilidad y ya está bastante criticada por esa razón.

En 2008, Thrall y col. (6), realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el impacto del umbral elevado para ASC introducido por TBS de 2001, mediante la eliminación de la categoría de diagnóstico ASCUS-R (a favor de reactivo) y la ubicación de estos casos como negativo para LIE (NLIE), sobre la base de la sensibilidad de la prueba de (Pap) para el diagnóstico de lesiones de células escamosas significativas (NIC 2/3). Por consenso de 4 observadores, 32 % de los casos de ASCUS se reclasificaron como NLIE. Estos casos mostraron una menor tasa de infección subyacente por VPH de alto riesgo (11 % vs 30 %) y NIC 2 a 3 (5 % vs 10 %), en el seguimiento que las pruebas que se reinterpretaron como ASC-US o superior. El estudio demostró que la clasificación juiciosa como NLIE de casos que anteriormente se habrían llamado ASCUS, mejora la especificidad de la prueba para la displasia de alto grado, pero también disminuye su sensibilidad.

Para analizar pacientes con frotis con células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASCUS) a través de una revisión de la citología y la presencia de agentes microbiológicos, teniendo en cuenta la colposcopia y el seguimiento semestral, en 2011, Barcelos y col. (7), evaluaron 103 citologías con diagnóstico de ASCUS que fueron revisadas y reclasificadas. Si se confirmó ASCUS, se subclasificó en ASCUS reactiva o neoplásica, ASC-US o ASC-H. Los pacientes fueron sometidos a un examen colposcópico y

pruebas para *Candida sp.*, vaginosis bacteriana, *Trichomonas vaginalis* y VPH. Tras la revisión, ASCUS fue el diagnóstico en 70/103 (67,9 %), siendo 38 (54,2 %) ASCUS reactivo y 32 (45,71 %) ASCUS neoplásico; al aplicar TBS 2001, 62 (88,5 %) fueron ASC-US y 8 (11,41 %) ASC-H. Hubo un mayor número de casos de NIC 2-3 en las biopsias de pacientes con ASC-H en comparación con ASC-US ($p=0,0021$). La prueba positiva para VPH de alto riesgo y la presencia de NIC 2-3, son más frecuentes en ASC-H que ASC-US ($p=0,031$). Concluyeron que ASC-H se asocia con una enfermedad clínicamente significativa. El estado positivo del VPH de alto riesgo de pacientes con ASC-US se asocia con un aumento de NIC.

Poomtavorn y col. (19), en 2016, determinaron la precisión de la inspección visual con ácido acético (IVA) en la detección de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC-AG), en mujeres pre- y posmenopáusicas con resultados de citología de ASC-US y LIEBG. En premenopáusicas con IVA positiva, encontraron, 27,8 % de NIC 2-3. Entre las que tenían IVA negativa, la frecuencia de NIC 2-3 fue 10,4 %. En las posmenopáusicas con IVA positiva, hubo 80 % con NIC 2-3, mientras que entre las que tenían IVA negativa, la frecuencia NIC 2-3 fue de 6,7 %. Concluyeron que la prueba de IVA puede ser utilizada como un recurso de cribado para la detección de NIC-AG en mujeres con anomalías citológicas cervicales menores, en un entorno de bajos recursos, con el fin de reducir la tasa de remisión a colposcopia.

En 2017, Kurtycz y col. (20) en conjunto con el grupo de actualización de 2014 al TBS, para la información de la citología cervical, realizaron un estudio de evaluación de imágenes basado en la Web para analizar la concordancia interobservador con la interpretación del panel de expertos, siguiendo una metodología similar a la que se hizo durante la actualización de Bethesda 2001 (10). El objetivo era identificar las características citomorfológicas y las categorías de informes de Bethesda que representan fuentes de acuerdo interobservador deficiente. La media de acuerdo entre los participantes y el panel de expertos fue de 62,8 %. Los participantes mostraron un acuerdo más alto para las categorías Bethesda negativa para lesión intraepitelial NLIE, LIEBG, LIEAG y carcinoma de células

escamosas (CCE). El mayor desacuerdo se observó al evaluar las lesiones glandulares. La concordancia para las categorías fronterizas ASC-US y ASC-H exhibió una notable mejora respecto a 2001.

En Venezuela, en 2017, Moreno (21), realizó una revisión de la actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en TBS 2014. Entre las conclusiones destacó que los cambios introducidos por el Sistema Bethesda en 2014 son mínimos y no tienen que ver con la terminología en sí, sino con algunas interpretaciones de ciertos hallazgos.

En 2018, también en Venezuela, Toro y col. (22), realizaron una revisión sobre la citología atípica del cuello uterino. Señalaron que el cuidadoso seguimiento clínico de las atipias celulares permitiría aclarar su origen incierto y su relación con el desarrollo de una lesión clínicamente significativa. Presentaron las alteraciones morfológicas de las células escamosas atípicas del cuello uterino y resumieron los algoritmos de seguimiento clínico vigentes. Opinaron que la morfología atípica en un frotis citológico de cuello uterino influye en el seguimiento clínico y debe considerarse a fin de ofrecer un mejor cuidado a la paciente. Insistieron en que la citología de cuello uterino atípica requiere de seguimiento clínico para averiguar el origen de tales alteraciones morfológicas y su posible relación con el desarrollo de una lesión clínicamente significativa. Concluyeron que las estrategias de seguimiento clínico dependen del tipo de atipias presentes y de cada paciente, por lo que no deben ser generalizadas, aunque sí estandarizadas, tratando de ajustarse a los lineamientos universales de manejo clínico de la citología anormal de cuello uterino, pudiendo ser adaptadas a este medio, previo consenso de la Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología.

En 2019, Davey y col. (23), se propusieron investigar los cambios en la práctica de la citopatología cervical resultantes de las actualizaciones y tecnologías de cribado de TBS 2014, a través de cuestionarios en línea, elaborados por el Colegio Americano de Patólogos, entre 2016 y 2017. Encontraron que muchos laboratorios (51,3 %), adoptan una categoría intermedia para la notificación de

casos con LIEBG claro con otras células que se acercan a LIEAG o casos con características indeterminadas (LIEBG-H). Aunque se ha informado del uso de la categoría LIEBG-H, en TBS 2014, el término fue considerado, pero no aprobado. En cambio, TBS 2014 recomienda que estos casos se interpreten como ASC-H con un comentario de que LIEBG también está presente. En este estudio, la mayoría de los laboratorios encuestados utilizaban el término LIEBG-H dos años después de la publicación de TBS 2014, y solo el 21 % de los laboratorios utilizaban ASC-H o ASC-H más LIEBG en sus informes.

También en 2019, Rastree y col. (24), realizaron un estudio con la finalidad de evaluar la prevalencia de patologías significativas subyacentes entre las mujeres con frotis cervicales clasificados como ASC-H, así como los factores de riesgo asociados. Durante el periodo de estudio, se revisaron 133 mujeres con ASC-H. Los resultados histopatológicos para las 133 mujeres fueron los siguientes: sin lesiones 43,6 %, NIC 1 25,6 %, NIC 2-3 24,8 %, adenocarcinoma *in situ* (AIS) 1,5 % y cáncer cervical 4,5 %. La tasa global de patología significativa fue del 30,8 %. Las mujeres menores de 40 años tenían un mayor riesgo de albergar lesiones significativas en comparación con las mujeres mayores (41,7 % frente a 27,8 %, respectivamente). Concluyeron que la tasa de histopatología significativa entre las mujeres con frotis ASC-H, fue de aproximadamente el 31 % y el factor de riesgo asociado fue la edad de la paciente.

Wright y col. (25) en 2019, determinaron la utilidad clínica de una prueba para ADN de VPH para el triaje de citologías con ASC-US. Utilizaron *Onclarity*[®] y Captura de híbridos 2. *Onclarity*[®], es una prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) que detecta el ADN E6/E7 a partir de 13 tipos de VPH de alto riesgo y VPH 66, con genotipado individual simultáneo para el VPH 16, 18, 31, 45, 51 y 52, y la detección de 33/58, 56/59/66 y 35/39/68, como tres grupos separados y agrupados. Entre los resultados de ASC-US, el 39,1 % fue positivo para el VPH; el VPH 16 fue el genotipo más frecuente (7,4 %). Las prevalencias de NIC 2 y NIC 3 o más fueron del 4,4 % y 2,2 %, respectivamente. Para *Onclarity*[®], se obtuvo una sensibilidad para NIC 2+ de 85,7 % y NIC 3+ de 91,4 %, y las especificidades para NIC 2+ de 64,1 % y NIC

3+ de 62,0 %, similar a la captura de híbridos 2. Concluyen que esta prueba está clínicamente validada para el triaje de ASC-US.

Dado que no están disponibles biomarcadores eficientes y altamente predictivos que reflejen el pronóstico de las citologías reportadas como ASC-US, y LIEBG, Ki y col. (26), se propusieron en 2019, desarrollar un modelo para el diagnóstico de NIC 2 o mayor, mediante el análisis de la expresión inmunocitoquímica de la proteína de la cápside L1 del VPH en estas pacientes. Realizaron la identificación inmunocitoquímica de la proteína de la cápside L1 de VPH en muestras de citología cervical (70 ASC-US y 215 LIEBG) y evaluaron la correlación entre la expresión del L1 de VPH y el diagnóstico patológico cervical. Los resultados negativos de la prueba de inmunocitoquímica de la proteína L1 de VPH, se observaron con mayor frecuencia en NIC 2 o más y la expresión fue mayor en NIC 1 o cervicitis (prueba exacta de Fisher, $p < 0,05$). Concluyeron que la ausencia de expresión de la proteína L1 de la cápside del VPH y la presencia de infección por VPH tipo 16 o 18, son predictores fiables de la progresión a NIC2+ en pacientes que muestran ASC-US y LIEBG persistentes.

Estado actual de las atipias de células escamosas

Inmediatamente después del taller Bethesda 2001, la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), llevó a cabo una conferencia de consenso multidisciplinario para desarrollar estrategias de gestión de las anomalías citológicas conformes a las categorías de TBS. Los resultados de ALTS (8) y otras investigaciones clínicas formaron la base para el desarrollo de esta directriz (9). Estos protocolos de conducta basadas en la evidencia se actualizaron en 2006, 2012 (27) y 2020 (28), y ahora son ampliamente aceptados como el estándar de atención. La revisión de TBS de 2014, produjo cambios mínimos en la terminología (9,17); aunque se informó del uso de la categoría LIEBG-H para TBS 2014, este término fue considerado, pero no aprobado. En cambio, TBS 2014 recomendó que estos casos fueran interpretados como ASC-H con un comentario de que un LIEBG también estaba presente (17,23).

El éxito de TBS, se basa en principios sólidos que fueron clave para adoptarlo y aplicarlo como una terminología internacional estandarizada de la información para la citología cervical. TBS: (a) se basa en evidencia y consenso; (b) correlaciona la biología y la conducta; (c) es conciso y práctico; (d) es lo suficientemente flexible como para ser adoptado por diferentes entornos geográficos/de laboratorio; (e) permite el cambio con el aumento del conocimiento y la experiencia y (f) incorpora múltiples esfuerzos educativos (9).

Reproducibilidad del diagnóstico

La frecuencia del diagnóstico citológico de ASC es equivalente a 1,3 %, la frecuencia de LIEBG, al 4,98 % de todas las citologías realizadas. Las tasas de frecuencia de ASC en la literatura varían del 2 % al 7 % (7). Las comparaciones entre laboratorios han demostrado que la frecuencia de diagnóstico de ASC varía del 1,6 % al 9 %. Según algunos autores, la frecuencia de ASC no debe exceder de 2 a 3 veces la frecuencia de LIEBG (7). Otros autores han descrito que la variabilidad inherente de esta categoría y las dificultades en la utilización en la práctica citológica diaria se demuestran por el 80 % de los laboratorios que reportan una tasa de ASC entre 1,5 % y 9,9 % (mediana, 4,5 %) y las relaciones ASC/LIE entre 0,64 y 4,23 (mediana, 2,0) (12). Actualmente se recomienda que las tasas de ASC deban ser inferiores al 5 % en las poblaciones de bajo riesgo y menos de 2 a 3 veces la tasa de LIE en poblaciones de alto riesgo (12).

Al hablar de ASC, es muy importante establecer cuál es la reproducibilidad del diagnóstico, es decir, el acuerdo intra- e interobservadores. Dado que, como se comentó, un diagnóstico de ASC no solo depende de patrones citológicos bien definidos, sino también de muchos criterios subjetivos, el diagnóstico citológico de ASCUS es poco reproducible y se ha reportado que la reproducción de la interpretación de ASC es inferior al 50 % (7). La alta variabilidad interobservador e intraobservador, está bien documentada en la literatura, independientemente de los años de formación o nivel de experiencia. Incluso los expertos alcanzan un consenso completo en menos del 30 % de los casos, y, notablemente, este acuerdo se debe a la reclasificación de los casos como negativos, en

lugar de unánimes como ASC (12).

El estudio BIRST (*Bethesda Interobserver Reproducibility Study*) (29), en 2007, demostró un porcentaje medio de acuerdo exacto entre patólogos y citotecnólogos con un panel de expertos de TBS, ligeramente mayor para los citotecnólogos (57,0 %) en comparación con los patólogos (53,4 %), ajustados para la experiencia. El acuerdo con el panel fue más alto para las imágenes clasificadas como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y más baja para células escamosas atípicas calificadas como de importancia indeterminada o en las que no se puede excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. En 2017, los participantes del estudio BIRST-2 mostraron las mismas tendencias hacia el acuerdo más alto en las categorías de interpretación NLIEM y LIEBG del Bethesda, y mejoras sustanciales en la concordancia con las imágenes en las categorías ASC-US y ASC-H (20).

Evolución clínica de las atipias de células escamosas

En relación con la evolución, Melnikow y col. (30), encontraron en un metaanálisis, que el 68 % de los ASC-US retrocedieron a la normalidad en 24 meses, mientras que el 7,13 % avanzó a una LIE o más en el mismo período. El considerar significado indeterminado o incierto, implica que no está claro cuánto de la ASC puede resolverse para convertirse en negativo, y cuánto persistiría y progresaría para convertirse en lesión intraepitelial escamosa de bajo o alto grado. Con respecto a la presencia de ADN de VPH, varios estudios han demostrado una diferencia en la presencia de ADN del VPH cuando se comparan las citologías de ASC-US y ASC-H. En los casos diagnosticados como ASC-US, las frecuencias de detección de ADN de VPH descritas oscilan entre 14,2 % (11), 22,5 % (10) y 45 % (31) y en ASC-H están entre 62,5 % (7), 66,6 % (11), 67 % (31).

Casi 10 % a 20 % de los pacientes con ASC-US, demuestran tener un grado variable de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que son lesiones precursoras distintivas del carcinoma de células escamosas cervicales (32). La incidencia reportada de LIE en el seguimiento de ASC es bastante amplia, que oscila entre el 10 %

y el 61 %. La mayoría de estos diagnósticos representan LIEBG, que a menudo no requiere tratamiento debido a la regresión espontánea. Se ha descubierto que muy pocas mujeres tienen enfermedad invasiva en el seguimiento, y el LIEAG se detecta en aproximadamente el 5 % al 10 % de los casos de ASC y representa entre el 15 % y el 30 % de todos los casos que muestran LIE (12). En las mujeres con un diagnóstico confirmado de ASC, se encontraron biopsias alteradas en el 20 % de los casos, siendo el 11,4 % de ellas el VPH/NIC 1 y el 8,6 % NIC 2-3 (7). Algunos estudios han reportado una concomitancia de NIC 2-3 en 5 % - 10 % de los pacientes con ASC (33). Roche y col. (34), realizaron un seguimiento de los pacientes con ASC durante 2 años y notificaron el 18 % de los casos de VPH/NIC 1 y el 15 % con NIC 2-3. Barcelo y col. (14) en 2006, en un grupo de 1 244 mujeres, reveló NIC I en 60,3 %, NIC 2-3 en 17,46 %, y neoplasia invasiva en el 6,3 % de los casos. Se ha demostrado que las mujeres con un diagnóstico citológico de ASC-H tienen una asociación más alta con NIC 2-3 que las que tienen ASC-US. Las frecuencias descritas en la literatura se encuentran entre 2,9 %, 8,2 % de cáncer de cuello uterino, un 1,7 % con adenocarcinoma *in situ* y un (61,2 %, 62,6 %, 65,6 %) con NIC 2-3 (7,35,36). Además, se ha detectado NIC 2-3 en el 10,2 % de los pacientes con VPH positivos con ASC-US y en el 5,9 % de los pacientes con VPH negativos con ASC-US. (31) Rtree y col. (24), obtuvieron entre mujeres con citologías ASC-H, 43,6 % sin lesiones, 25,6 % con diagnóstico de NIC 1, en 24,8 % se encontró NIC 2-3, mientras que hubo 1,5 % de adenocarcinoma *in situ* y 4,5 % de cáncer cervical. La tasa global de patología significativa fue del 30,8 %.

Enfoque estándar para el manejo de mujeres con citología cervical anormal

La revisión de la terminología de TBS de 2001, para reportar los resultados de la citología cervical y la disponibilidad de los resultados del estudio ALTS sobre estrategias para el manejo de anomalías citológicas cervicales menores, creó la necesidad de un enfoque estándar para la gestión de mujeres con citología cervical anormal y precursores del cáncer. En respuesta, la ASCCP inició un proceso integral basado en

evidencia para ayudar a los médicos en la gestión de mujeres con citología cervical anormal. Aunque esas directrices se convirtieron en el estándar para el manejo de mujeres con citología cervical anormal y precursores del cáncer, la necesidad de revisiones se hizo aparente. Una segunda conferencia de consenso en 2006 sobre el manejo de anomalías citológicas menores y NIC 1, identificó estrategias para el manejo de las pruebas positivas de ADN del VPH, y directrices establecidas para el manejo de adolescentes y mujeres jóvenes. En 2012, ASCCP llevó a cabo un proceso de consenso para actualizar la gestión de los resultados anormales (27).

Recientemente, en abril 2020, la ASCCP publicó las pautas de manejo sobre la base del riesgo para pruebas anormales de detección de cáncer de cuello uterino y precursores del cáncer, actualización de 2019 (28). En esta actualización, las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia se basan en el riesgo de NIC 3 determinado por una combinación de los resultados actuales y la historia pasada. Los mismos resultados actuales de la prueba pueden producir diferentes recomendaciones de gestión dependiendo de los antecedentes. Además, las pautas 2019 establecen que la colposcopia se puede aplazar para ciertos pacientes. Se recomienda repetir las pruebas de VPH o la prueba conjunta a 1 año en pacientes con anomalías menores en la detección que indiquen infección por VPH con bajo riesgo de NIC 3 o más, subyacente (NLIEM con VPH positivo, ASC-US o LIEBG). Por lo tanto, si la evaluación no muestra evidencia de lesión de alto grado, se plantea vigilancia continua de acuerdo con la estimación del riesgo.

El riesgo a 5 años de NIC 3 sin evidencia citológica o histológica de LIEAG, con VPH negativo es 0,51 % y después de un segundo VPH negativo es del 0,23 %. Por lo tanto, se recomienda retorno al control cada 3 años después de un segundo VPH negativo. Si el ADN de VPH es positivo y la citología NLIEM, se recomienda pruebas conjuntas por tres años. Si son negativas, control a intervalos de 3 años porque el riesgo después de 3 pruebas conjuntas negativas es 0,17 %. Si la citología muestra anomalías de bajo grado y colposcopia sin alto grado, se recomienda prueba conjunta por 3 años. Si todas son negativas, el riesgo a 5 años de

NIC 3 o más es de 0,03 % y por lo tanto califica para el retorno a un intervalo de 5 años (28).

En las pacientes menores de 25 años con ASC-US, que son VPH positivo o sin prueba de VPH, se recomienda repetir la citología anual por dos años. Si el control es alto grado, o la citología de bajo grado persiste por dos años, se recomienda colposcopia. Si el VPH es negativo, se recomienda control cada 3 años. Después de dos resultados consecutivos negativos, control cada tres años (28). La colposcopia está indicada solo si se obtiene un resultado de alto grado en los controles o si a los dos años persiste el ASC-US a hay un hallazgo más severo (28,32).

Las mujeres posmenopáusicas con ASC-US deben ser manejadas de la misma manera que las mujeres en la población general, excepto cuando se considera la finalización de la detección para mujeres de 65 años o más. Para esas mujeres, los resultados de ASC-US con VPH negativo deben considerarse anormales. Se recomienda una vigilancia adicional con la prueba de detección repetida en 1 año; se prefiere la prueba conjunta, pero la citología es aceptable (27,28).

Las opciones de gestión para las mujeres embarazadas con ASC-US, son idénticas a las descritas para las mujeres no embarazadas, con la excepción de que es aceptable aplazar la colposcopia hasta las 6 semanas después del parto. El curetaje endocervical en embarazadas es inaceptable. Para las embarazadas que no tienen sospecha citológica, histológica o colposcópica de NIC 2 o más, se recomienda el seguimiento posparto (27,28).

Para pacientes con ASC-H, se recomienda la citología y colposcopia independientemente del resultado del ADN de VPH. ASC-H con colposcopia y biopsia de bajo grado: revisar los resultados de citología, colposcopia e histología. Se debe tratar según el resultado de la revisión. Si no hay NIC 2 o más a la colposcopia, se observa bien la unión escamocolumnar (UEC) y los límites de cualquier lesión visible, y la biopsia de endocérvix es negativa, se recomienda observación con ADN de VPH anual por dos años. Si las pruebas de control son negativas se debe hacer control cada 3 años. Si cualquiera de las pruebas es anormal, se recomienda repetir la colposcopia y manejar según los hallazgos. Si la histología reporta NIC 2-3, se trata según el

diagnóstico (28).

El manejo es similar en mujeres de 21-24 años. Si la biopsia es NIC 1 o menos, se recomienda observación, siempre que la UEC y los límites de las lesiones sean totalmente visualizados, la biopsia de canal sea negativa y la revisión de los resultados no cambie el diagnóstico. La observación es con colposcopia y citología anual por dos años. Si la biopsia reporta NIC 2 o más, se recomienda tratamiento según el diagnóstico. Si ASC-H es persistente por dos años, sin otros hallazgos, se recomienda procedimiento escisional diagnóstico. Si a la colposcopia no se observa la UEC o el límite de las lesiones, se recomienda procedimiento escisional diagnóstico (28).

En todos los casos, el manejo subsiguiente en caso de controles con sospecha colposcópica o citológica o diagnóstico histológico de NIC 2 o más, debe seguir las pautas para el tratamiento según el diagnóstico (27).

Aspectos a recordar

A manera de resumen, ASC se refiere a la presencia de células escamosas atípicas, definida como cambios citológicos que sugieren una lesión intraepitelial escamosa que son cuantitativa o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva, y se divide en ASC de importancia indeterminada (ASC-US) y ASC que no puede excluir la lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) (13). Células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US), es un término utilizado para reportar una categoría de anomalías de células epiteliales cervicales descritas por TBS, para reportar la citología cervical. Es una categoría de diagnóstico común considerada como un diagnóstico que cae en una zona gris entre un LIE negativo y un LIE confirmado (32). Se refiere a cambios citológicos anormales que sugieren una lesión intraepitelial escamosa (LIE), pero que son cualitativa y cuantitativamente menores que las de un diagnóstico definitivo de LIE (32). ASC-H se refiere a la presencia de células escamosas atípicas que no pueden excluir lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (20).

Las atipias de células escamosas no representan un diagnóstico clínico. Una mujer que recibe un informe de ASC-US en su prueba de Pap, suele estar asintomática y resulta un hallazgo de los programas de despistaje, o presenta síntomas no relacionados y se diagnostica en forma oportunista. La importancia clínica de las atipias de células escamosas se basa en el hecho de que este hallazgo en la citología sugiere un grado variable de LIE, que son lesiones precursoras distintivas del carcinoma de células escamosas cervicales. El seguimiento y los análisis posteriores de los resultados de ASC no solo han identificado LIEBG, sino también LIEAG. Para TBS, ASC-US/ASC-H tomados en conjunto, se asocian a menor riesgo en comparación con LIEBG, que es el equivalente de NIC 1 por histología y LIEAG, equivalente a NIC 2-3 (32).

Según describen Ndifon y col. (32), en una actualización de mayo de 2021, diferentes estudios han reportado que la incidencia de ASC-US es tan baja como 2,5 % en un estudio japonés, 4,1 % y 5,8 % en estudios estadounidenses, 7,4 % en Bosnia, y tan alto como 19,1 % en otro estudio japonés. ASC-H es el calificador menos común, representando entre el 5 % y el 10 % de todos los casos de ASC, pero el riesgo de una lesión subyacente de alto grado es mayor en esta categoría que en ASC-US (13).

La progresión variable tras el diagnóstico de las atipias escamosas plantea un desafío de manejo. Existe la posibilidad de un sobretreatmento y, al mismo tiempo, también el riesgo de progresión a lesiones precancerosas de mayor grado o incluso cáncer invasivo por un tratamiento conservador, especialmente si no se lleva a cabo un seguimiento cercano. Como se describió, la ASCCP ha publicado recientemente (en abril de 2020), las pautas de manejo para pruebas anormales de detección de cáncer de cuello uterino y precursores del cáncer. Estas pautas muestran cambios en el manejo de pacientes adultas (de 25 años o más) con ASC-US, siendo aún más conservadores. La colposcopia se puede aplazar para ciertos pacientes si solo tienen anomalías menores en el cribado que indiquen infección por VPH, siempre que el riesgo de tener NIC 3 o más sea bajo. Por ejemplo, VPH positivo con anomalías citológicas de bajo grado (LSIL/ASC-US) y antecedentes de detección negativa, ahora

se puede manejar repitiendo la prueba de VPH o haciendo prueba conjunta en 1 año (27,28).

REFERENCIAS

1. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cervical Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [actualizado 25 de agosto de 2021; consultado 31 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65734/>
2. Mansour T, Limaiem F. Cancer, Cervical Screening. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [actualizado 4 enero 2019; consultado 21 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537348/>
3. International Agency for Research of Cancer [Internet]. Lyon: Cancer today. Globocan 2021 [actualizado diciembre 2020; consultado 31 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
4. Capote Negrín LG. Caracterización epidemiológica del cáncer de cuello uterino. Carga de la enfermedad [disertación]. Caracas (DC): Ministerio del Poder Popular para la Salud. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología; 2019.
5. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. *Acta Cytol.* 1989;33(5):567-574.
6. Thrall MJ, Pambuccian SE, Stelow EB, McKeon DM, Miller L, Savik K, et al. Impact of the more restrictive definition of atypical squamous cells introduced by the 2001 Bethesda System on the sensitivity and specificity of the Papanicolaou test: A 5-year follow-up study of Papanicolaou tests originally interpreted as ASCUS, reclassified according to Bethesda 2001 criteria. *Cancer.* 2008;114(3):171-179.
7. Barcelos AC, Michelin MA, Adad SJ, Murta EF. Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with Human Papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;904674.
8. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(4):293-299.
9. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective.

- Acta Cytol. 2017;61(4-5):359-372.
10. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-2119.
 11. Kurman RJ, Solomon D. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*. Nueva York: Springer-Verlag; 1994.
 12. McGrath CM. ASCUS in Papanicolaou smears. Problems, controversies, and potential future directions. *Am J Clin Pathol*. 2002;11(Suppl):S62-S75.
 13. Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System terminology. *Am Fam Physician*. 2003;68(10):1992-1998.
 14. Barcelos AC, Adad SJ, Michelin MA, Murta EF. Atypical squamous cells of undetermined significance: Analysis of microbiology, cytological criteria, and clinical conduct. *Tumori*. 2006;92(3):213-218.
 15. Guerrini L, Sama D, Visani M, Cotignoli T, Sintoni C, Maioli P, et al. Is it possible to define a better ASCUS class in cervicovaginal screening? A review of 187 cases. *Acta Cytol*. 2001;45(4):532-536.
 16. Boulanger JC, Sevestre H. [ASCUS: an update]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(1):44-48.
 17. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(5):271-281.
 18. González Mariño MA. Patología cervical y el reporte de ASCUS en la citología. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2003;54(3):193-198.
 19. Poomtavorn Y, Suwannarurk K. Accuracy of visual inspection with acetic acid in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia in pre- and post-menopausal Thai women with minor cervical cytological abnormalities. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6):2327-2331.
 20. Kurtycz DFI, Staats PN, Chute DJ, Russell D, Pavelec D, Monaco SE, et al. Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(4):131-144.
 21. Moreno Barrios MC. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;77(1):58-66.
 22. Toro de Méndez M, Azuaje de Inglessis AB. Citología atípica de cuello uterino: morfología y sugerencias de seguimiento clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018;78(3):220-228.
 23. Davey DD, Souers RJ, Goodrich K, Mody DR, Tabbara SO, Booth CN. Bethesda 2014 Implementation and Human Papillomavirus Primary Screening: Practices of Laboratories Participating in the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(10):1196-1202.
 24. Ratre S, Kleebkaow P, Aue-Aungkul A, Temtanakitpaisan A, Chumworathayi B, Luanratanakorn S. Histopathology of Women with "Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" (ASC-H) Smears. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):683-686.
 25. Wright TC Jr, Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Eckert K, Kodsi S, et al. Detection of Cervical Neoplasia by Human Papillomavirus Testing in an Atypical Squamous Cells-Undetermined Significance Population: Results of the Becton Dickinson Onclarity Trial. *Am J Clin Pathol*. 2019;151(1):53-62.
 26. Ki EY, Park JS, Lee A, Kim TJ, Jin HT, Seo YB, et al. Utility of human papillomavirus L1 capsid protein and HPV test as prognostic markers for cervical intraepithelial neoplasia 2+ in women with persistent ASCUS /LSIL cervical cytology. *Int J Med Sci*. 2019;16(8):1096-101.
 27. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
 28. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131.
 29. Sherman ME, Dasgupta A, Schiffman M, Nayar R, Solomon D. The Bethesda Interobserver Reproducibility Study (BIRST): A web-based assessment of the Bethesda 2001 System for classifying cervical cytology. *Cancer*. 2007;111(1):15e25.
 30. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):727-735.
 31. Srodon M, Parry Dilworth H, Ronnett BM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: Diagnostic performance, human papillomavirus testing, and follow-up results. *Cancer*. 2006;108(1):32-38.
 32. Ndifon CO, Al-Eyd G. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [actualizado 4 de mayo 2021; consultado 31 de agosto de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557739/>.
 33. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Comparison of the hybrid capture test and polymerase chain reaction in identifying women who have an atypical squamous cell of undetermined significance papanicolaou smear and need colposcopy.

CITOLOGÍA CON ATIPIAS

- J Low Genit Tract Dis. 1999;3(4):231-238.
34. Roche DH, Spicer N. The clinical significance of atypical squamous cells of undetermined significance: A laboratory audit of cervical reporting. N Z Med J. 2001;114(1126):64-66.
35. Barreth D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faight W. Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): A result not to be ignored. J Obstet Gynaecol Can. 2006;28(12):1095-1098.
36. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Tantipalakorn C, Suprasert P, Khunamornpong S, Nimmanhaeminda K, et al. Underlying pathology of women with “atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” smears, in a region with a high incidence of cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2008;34(2):204-209.

Tratamiento de las lesiones preinvasoras de cuello uterino. ¿qué dice la medicina basada en la evidencia?

Treatment of preinvasive lesion of cervix. What's new in evidence-based medicine?

Elizabeth Belandria Suárez^{1*}, Franco Calderaro Di Ruggiero^{2**}, Johatson Freytez^{3***},
Viviana García^{4****}, Sunangela Escalona Bonilla^{5*****}

RESUMEN

Las lesiones preinvasoras del cuello uterino, constituyen un conjunto de lesiones proliferativas caracterizadas por anomalías en la diferenciación citológica e histológica, maduración y estratificación del epitelio escamoso o columnar del cervix, las cuales son conocidas por ser precursoras del cáncer de cuello uterino. La detección de las mismas, la vigilancia y el tratamiento oportuno, son fundamentales en la prevención del cáncer. Los tres métodos actuales para su pesquisa incluyen: Genotipificación de VPH, citología del cuello uterino y/o combinaciones de pruebas (Genotipificación de VPH + Citología de base líquida). Los tratamientos para las lesiones

preinvasoras pueden ser ablativos o escisionales, de acuerdo con el caso. La elección de la técnica de escisión debe siempre estar en relación con el manejo individualizado del caso, así como la disponibilidad de los recursos y la experiencia del cirujano.

Palabras clave: Lesiones preinvasoras del cuello uterino, cáncer de cuello uterino, tratamientos.

SUMMARY

Preinvasive lesions of the cervix, are a set of proliferative lesions characterized by abnormal cytological and histological differentiation, maturation, and stratification or squamous columnar

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.4>

ORCID: 0000-0002-5147-7162¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0002-6643-3146³

ORCID: 0000-0003-4418-8327⁴

ORCID: 0000-0002-5658-9198⁵

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

*Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto del Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Caracas, Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

**Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

***Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

****Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, egresado del Servicio Oncológico Hospitalario (IVSS), Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Elizabeth Belandria Suárez. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0414-949.39.49.

E-mail: elizabeth.belandria@gmail.com

epithelium of the cervix, and these are known to be precursors of cervical cancer. Its detection, monitoring, and treatment are essential to prevent cancer development. There are three current methods for their screening: HPV genotyping, cervical cytology, and/or a combination of tests (HPV genotyping + liquid cytology). There are treatments ablative and excisional, for these lesions. The choice of excisional treatment should always be individualized with respect to the management of the case and the availability of resources and experience of the surgeon.

Keywords: *Preinvasive lesions of the cervix, cervical cancer, treatments.*

INTRODUCCIÓN

Las lesiones preinvasoras del cérvix, son conocidas por ser precursoras del cáncer de cuello uterino (1). La detección, vigilancia y tratamiento oportuno de las mismas, son fundamentales en la prevención del cáncer. Los métodos de pesquisa actualmente disponibles incluyen la citología del cérvix, la genotipificación del virus de papiloma humano (VPH) o la combinación de ambos (2,3). Su relación con el desarrollo de cáncer de cuello uterino destaca la importancia de conocer y entender la fisiopatología e historia natural de las mismas (4). Por ello, es necesario el uso correcto de la terminología estandarizada en la actualidad, la cual propone individualizar cada caso para evitar sobretratamiento y lograr el mejor resultado terapéutico en relación con la disminución de la incidencia de cáncer de cuello uterino.

Definición

Constituyen un conjunto de lesiones proliferativas caracterizadas por anomalías en la diferenciación citológica e histológica, maduración y estratificación del epitelio escamoso o columnar del cuello uterino (5). Estas constituyen un problema de salud común, tomando en cuenta que un manejo inapropiado de las mismas puede conducir a un aumento de la incidencia de cáncer de cuello uterino o sobretratamiento de la patología. El pico máximo de incidencia se encuentra entre los 25 y los 29 años. Por ende, el objetivo principal al diagnosticar

estas lesiones es ofrecer el tratamiento oportuno para evitar la progresión a cáncer (4).

Diagnóstico y tratamiento

En la actualidad, para el diagnóstico de las lesiones preinvasoras de cuello uterino se proponen tres modalidades que consisten en un método de pesquisa o la combinación de estos: 1) Genotipificación de VPH, 2) Citología del cuello uterino y/o 3) Combinaciones de pruebas (Genotipificación de VPH + Citología de base líquida) (6). Las últimas guías internacionales publicadas han enfatizado cambios de acuerdo con los algoritmos basados en el resultado del tratamiento y el riesgo de presentar neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC3) o superior (7). En las modificaciones publicadas en el consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [ASCCP]*) 2019, se recomienda la práctica de la colposcopia de acuerdo a indicaciones precisas, en especial la toma de biopsia guiada por colposcopia cuando sea pertinente realizarla, estableciendo así la toma de muestras solamente a atipias colposcópicas y no de forma aleatoria, con el propósito de dar un manejo individualizado a las pacientes (Figura 1).

Respecto al tratamiento, se logra un cambio crucial en el mismo (tratamiento expedito o acelerado), el cual se basa en la realización de un tratamiento escisional sin biopsias guiadas por colposcopia previa. La genotipificación del VPH se toma como un factor importante en la determinación del riesgo y la conducta, con pautas claras en relación con el seguimiento, duración e intervalo del mismo, con el propósito de prevenir el cáncer de cuello uterino (6,7). En la evaluación de la paciente, se debe tener claro que, si el riesgo de desarrollar NIC3 de inmediato es igual o mayor al 4 %, asociado a los antecedentes y a los resultados tanto de la genotipificación de VPH como al de la citología actual, se indicarán cuáles son las pacientes que deben ir a biopsia guiada por colposcopia, o en caso de que el riesgo inmediato sea mayor al 60 %, realizar tratamiento expedito (8).



Figura 1. 1.1 Sin atipias colposcópicas. Cuello sano. 1.2 Atipias colposcópicas Grado 1 (menores). Lesión intraepitelial de bajo grado. 1.3 Atipias colposcópicas Grado 2 (mayores). Lesión intraepitelial de alto grado.

Situaciones clínicas y manejo

En el manejo de las pacientes con resultados de pesquisa anormal, pueden presentarse cinco escenarios: 1) Manejo inicial de resultados anormales, 2) Consulta posterior a vigilancia con resultado anormal previo (sin colposcopia previa), en el cual se determinará si la paciente debe ir a tratamiento o a colposcopia, 3) Evaluación de resultados posterior a biopsia guiada por colposcopia (tratamiento o vigilancia con colposcopia), 4) Seguimiento posterior a vigilancia en biopsia con resultado menor a neoplasia intraepitelial cervical 2 (< NIC2) y 5) Seguimiento posterior al tratamiento de NIC2, siempre recordando que se debe individualizar cada caso (6).

En los resultados publicados por Eugene D y col., se evidencia que en pacientes con resultados de biopsia de neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC1) o lesiones de bajo grado, el riesgo ulterior para el desarrollo de NIC3 es menor a 4 %, es por ello que la correlación de los estudios, permite individualizar los casos, siendo la observación, la conducta recomendada. No obstante, aquellas lesiones de alto grado (NIC2, NIC3, Adenocarcinoma *in situ*), deben ser derivadas a tratamiento (8).

Derivación de pacientes a tratamiento

De acuerdo con lo publicado por Pekins y col. (6), las pacientes que deben iniciar tratamiento son:

- Lesiones de alto grado o adenocarcinoma *in situ* (*High Scamous Intraepithelial Lesion*

HSIL / AIS).

- Diagnóstico histológico de NIC2 o superior (existen excepciones).
- Acceso limitado a atención médica.
- Limitantes económicas (dificultad de plan de seguimiento).
- Ansiedad relacionada al cáncer.
- Decisión de la paciente.

Al tener el diagnóstico de HSIL, se debe tomar en cuenta la visualización de la unión escamo columnar (UEC) durante la colposcopia, esto nos permite establecer la decisión sobre el tipo de tratamiento a utilizar (escisional o ablativo). Cuando la UEC no es visible, existe diagnóstico de NIC2 recurrente o la biopsia de canal endocervical reporta NIC2 o más, el tratamiento deber ser escisional. Debemos destacar que, en el diagnóstico de lesiones de alto grado, se considera inaceptable la terapia no quirúrgica, tratamiento tópico o histerectomía como tratamiento primario, y se recomienda la escisión de la lesión (6).

Por muchos años como método ablativo para el tratamiento de las lesiones preinvasoras del cuello uterino, se ha utilizado el ácido tricloroacético (ATA), este produce una reacción caustica que resulta en la desnaturalización y precipitación de las proteínas citoplasmáticas. Aunque existen estudios publicados sobre su utilidad, estos tienen un número limitado de pacientes, no establecen dosis y no existe uniformidad en los intervalos para el seguimiento de las pacientes, además de la

ausencia de material histológico para biopsia (9). Por otra parte, existen datos publicados que han tratado de demostrar de forma retrospectiva la eficacia a corto plazo en el tratamiento con ATA al 85 %, de las lesiones preinvasoras del cuello uterino, reportando tasas de eliminación para genotipos VPH-16 y VPH-18 de 73,5 % y 75 %, respectivamente (IC 95 %: 46,2 - 95) (10). En la actualidad existen datos prospectivos de estudios en desarrollo como el ensayo TRICIN (*Prospective Study on the Efficacy of Single Topical Trichloroacetic Acid (TCA) 85 % in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN 1/2) [TRICIN]*), cuyo objetivo primario es demostrar la tasa de remisión de NIC1-2 posterior al tratamiento con ATA al 85 %; se esperan los resultados finales para el año 2022 (11).

Tratamiento ablativo: indicaciones y contraindicaciones

Los tratamientos ablativos descritos en la actualidad incluyen: crioterapia, termoablación y ablación con láser, considerando que, en lesiones de alto grado, se debe indicar el tratamiento escisional por encima del ablativo (12).

La crioterapia es un procedimiento en el cual se utilizan bajas temperaturas para destruir el tejido por congelación, el cual consiste en colocar la criosonda durante 3 minutos, hasta lograr la formación de la bola de hielo, posterior a la descongelación se repite el procedimiento. El alcance tanto en extensión como en profundidad es de 5 mm (13). Por otra parte, la termoablación, utiliza un dispositivo que genera altas temperaturas, con lo que se logra destruir el epitelio del cuello uterino.

Dentro de las contraindicaciones para el uso de terapia ablativa se describen:

- Extensión de lesión a canal endocervical.
- Extensión de lesión > 75 % o externa a la criosonda.
- No visualización de límite endocervical de la lesión.
- Biopsia de canal endocervical que reporte NIC2 o superior.
- Tratamiento previo por NIC2.

- Sospecha de carcinoma (6).

Tratamiento escisional

En la realización del tratamiento escisional, existen 2 factores determinantes; el tipo de zona de transformación y el manejo posterior de la pieza. Tanto el tipo de zona de transformación como la ubicación de la lesión, serán tomados en cuenta para el tipo de terapia ablativa a utilizar, permitiendo así obtener un espécimen que incluya la lesión en su totalidad. Se recomienda obtener la muestra en una sola pieza para la evaluación apropiada por anatomía patológica. Dentro de los métodos escisionales descritos, se encuentran la Escisión con asa (Loop Electrosurgical Excision Procedure [LEEP]), Escisión con asa amplia de la zona de transformación (Large Loop Excision of the Transformation Zone [LLETZ]) y Escisión con asa de alambre recto de la zona de transformación (*Straight wire Loop Excision of the Transformation Zone [SWETZ]*), disponiendo así de asas curvas o rectas, cuya elección dependerá de las características de la lesión y de las preferencias del especialista (6).

Dentro de las recomendaciones del manejo del espécimen se nombran: evitar la fragmentación, los cortes deben realizarse perpendicular a la zona de transformación, salvo a aquellas muestras de cono aplanadas, en las cuales se recomienda realizar cortes de forma radial (14). El apropiado manejo de la pieza permitirá la determinación de la extensión de la lesión, de los márgenes o compromiso de los bordes.

Para la elección de la técnica de escisión, se debe realizar un manejo individualizado del caso, así como considerar la disponibilidad de los recursos y la experiencia del cirujano. En una revisión por Santesso y col. (15) se reportó la tasa de recurrencia posterior al tratamiento de NIC2-3 con crioterapia comparado con cono frío, de 5,3 % y 1,4 %, respectivamente; sin embargo, las tasas de complicaciones son mayores en el cono frío, seguido del LEEP y por último la crioterapia, siendo la estenosis del canal endocervical la complicación más frecuente. En una revisión retrospectiva del 2020, se evaluaron 221 pacientes tratadas por NIC 2-3 con LEEP, biopsia de canal endocervical y ampliación con láser en el exocervix remanente, en pacientes

con posibles lesiones, en el 34 % de los casos se determinó una tasa de recurrencia de 3,2 % a los 12 meses, posterior a la escisión con control citológico negativo previo, lo que resalta la importancia del seguimiento colposcópico en este grupo de pacientes (16).

Otra modalidad escisional descrita, es el cono aguja (Needle excision of the transformation zone [NETZ]), combinando las ventajas del LEEP con el diseño del cono frío, mayor hemostasia y menor estenosis de canal endocervical (17) (Figura 2).

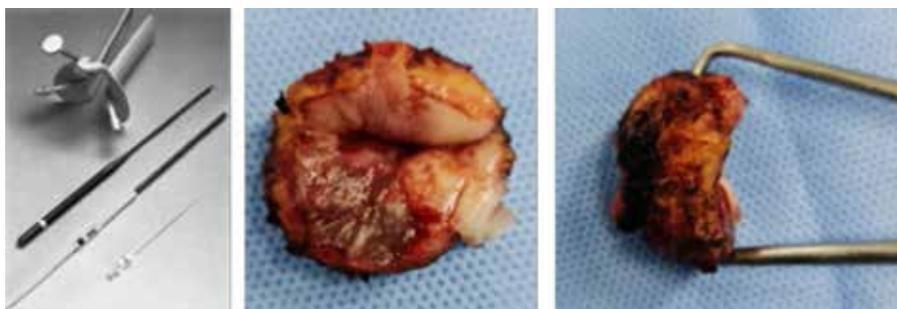


Figura 2. 2.1 Instrumental quirúrgico para realización de Cono Aguja. 2.2 Vista frontal de espécimen de cuello uterino obtenido mediante Conización con Aguja (NETZ). 2.3 Vista lateral de espécimen de cuello uterino obtenido mediante Conización con Aguja (NETZ). Archivo del Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario (SOH-IVSS).

Situaciones especiales

Ante el diagnóstico citológico de adenocarcinoma *in situ*, se debe realizar colposcopia y biopsia de canal endocervical, siendo necesaria la realización de biopsia de endometrio en pacientes mayores de 35 años. La demostración histológica de adenocarcinoma *in situ*, implica la realización de tratamiento escisional mediante cono frío o asa de al menos 10 mm, hasta tener bordes negativos. No se recomienda realizar cono con asa en sombrero de copa adicional, ya que se debe obtener el espécimen en una sola pieza para su posterior procesamiento y evaluación histológica. Posterior a la escisión con bordes negativos, se recomienda la histerectomía total (6).

En pacientes con diagnóstico de NIC2, en las que el tratamiento escisional confiere potencial preocupación relacionada con la fertilidad, se pudiese considerar la vigilancia colposcópica asociada a la genotipificación semestral, y con dos controles negativos se puede manejar a la paciente con vigilancia; caso contrario (dos controles positivos), se debe realizar tratamiento escisional inmediatamente. Respecto a la población embarazada el tratamiento expedito,

biopsia de canal endocervical o endometrial están contraindicados, por lo que se sugiere en esta población, la realización de biopsia y tratamientos escisionales solo en casos de sospecha de invasión (cáncer). La vigilancia durante el embarazo se recomienda con citología y genotipificación de VPH cada 12 a 24 semanas, y se considera aceptable diferir la colposcopia hasta el período posparto (6).

CONCLUSIÓN

- ✓ El tratamiento expedito, está indicado en pacientes mayores de 25 años con riesgo inmediato de NIC3 mayor o igual al 60 %, siendo este aceptable en casos seleccionados con riesgo de 25 % a 60 %, así como en pacientes con genotipificación positivas para VPH-16 o VPH-18.
- ✓ Se prefiere el tratamiento escisional sobre el ablativo en histologías NIC2 o superior.
- ✓ En pacientes con adenocarcinoma *in situ*, el tratamiento a elegir es siempre escisional.

- ✓ La observación continua, sigue siendo la modalidad de elección para pacientes con diagnóstico de NIC1.
- ✓ El tratamiento a elegir ante situaciones especiales debe ser individualizado tomando en cuenta los métodos de pesquisa disponibles, así como los métodos diagnósticos.

REFERENCIAS

1. Montz F. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Rev Clin Obstet Gynecol.* 2000;43(2):394-409.
2. Massad L, Einstein M, Huh W, Katki H, Kinney W, Schiffman M. et al. Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
3. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
4. Kaur Satinder. Pathology of Preinvasive Lesions of the Cervix. Springer Science+Business Media Singapore 2017. In: Mehta S, Sachdeva P, editors. *Colposcopy of Female Genital Tract.* DOI 10.1007/978-981-10-1705-6_2.
5. Muntean M, Simionescu C, Taslica R, Gruia C, Comanescu A, Pătrână N, et al. Cytological and histopathological aspects concerning pre-invasive squamous cervical lesions. *Curr Health Sci J.* 2010;36(1):26-32.
6. Perkins R, Guido R, Castle P, Chelmov D, Einstein M, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Test and Cancer Precursors. *J Lower Genital Tract Dis.* 2020;24(2):102-131.
7. Cheung L, Egemen D, Chen X, Katki H, Demarco M, Wiser A, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:90-101.
8. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):132-143.
9. Pezeshkpoor F, Banihashemi M, Yazdanpanah MJ, Yousefzadeh H, Sharghi M, Hoseinzadeh H. Comparative study of topical 80 % trichloroacetic acid with 35 % trichloroacetic acid in the treatment of the common wart. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(11):e66-9.
10. Geisler S, Speiser S, Speiser L, Heinze G, Rosenthal A, Speiser P. Short-term efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):353-359.
11. Hefler L. TRICIN: Prospective Study on the Efficacy of Single Topical Trichloroacetic Acid (TCA) 85 % in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1/2). *Krankenhaus Barmherzige Schwestern Linz.* 2020;NCT04400578.
12. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Available online (2013): www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/index.html.
13. World Health Organization guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia 2011. Disponible en: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
14. Krishnamurti U, Crothers B, Movahedi-Lankarani S, Birdsong G, Klepeis V, Otis. Protocol for the examination of excision specimens from patients with primary carcinoma of the uterine cervix. Version 4.4.1.0, June 2021. With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees.
15. Santesso N, Mustafa A, Schünemann H, Arbyn M, Blumenthal P, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Internat J Gynecol Obstet.* 2015;132(3):252-258.
16. Papalia N, Rohla A, Tang S, Nation J, Nelson G. Defining the short-term disease recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *BMC Womens Health.* 2020;20(1):34.
17. Sadek A. Needle excision of the transformation zone: A new method for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. 2000;182(4):866-871.

Lesiones intraepiteliales de cuello uterino asociadas al embarazo

Intraepithelial lesions of the uterine cervix associated with pregnancy

Mireya González Blanco¹

RESUMEN

Las lesiones precursoras del cáncer cervical se pueden asociar al embarazo, porque ambos se producen en grupos de edad similares. La detección suele ser producto de una citología realizada en el control prenatal regular. El diagnóstico, sin duda, impacta a la mujer, quien lo asocia directamente con el desarrollo de cáncer cervical y con las consecuencias del tratamiento sobre el embarazo. El conocimiento de la historia natural de las lesiones intraepiteliales, con sus respectivas frecuencias de regresión, persistencia y progresión, son el fundamento para su adecuado manejo conservador. Los especialistas que atienden estos casos deben estar preparados para hacer el diagnóstico en presencia de los cambios propios del

embarazo, para tomar las decisiones pertinentes y brindar a la gestante, el apoyo y consejería necesarios para llevar a feliz término el embarazo, con el diferimiento del tratamiento para el posparto. La presente revisión tiene como finalidad contribuir con esa necesaria actualización.

Palabras clave: Neoplasia intraepitelial cervical, lesiones intraepiteliales cervicales, embarazo.

SUMMARY

Precursor lesions of cervical cancer can be associated with pregnancy because both occur in similar age groups. The detection is usually the product of cytology performed in regular prenatal control. The diagnosis undoubtedly impacts the woman, who directly associates it with the development of cervical cancer and with the consequences of treatment on pregnancy. Knowledge of the natural history of intraepithelial lesions, with their respective frequencies of regression, persistence, and progression, is the basis for their adequate conservative management. The specialists who attend these cases must be prepared to make the diagnosis in the presence of the changes of the pregnancy, to make the pertinent decisions, and provide the pregnant woman, with the support and counseling necessary to bring the pregnancy to a successful term, with the deferral of treatment for the postpartum period. The purpose of this revision is to contribute to this necessary update.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia, cervical intraepithelial lesions, pregnancy.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.5>

ORCID: 0000-0002-1977-1767

¹Médico Obstetra y Ginecólogo, Universidad Central de Venezuela.
Directora/Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.

Correspondencia: Dra. Mireya González. Directora/Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela.
Caracas, Venezuela.

Tel: 0412-623.72.91.

E-mail: mireyagonzalez@gmail.com

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo ha sido descrito como una paradoja filosófica y biológica (1). Enfrentar un diagnóstico de cáncer en esta etapa, es ciertamente uno de los eventos más dramáticos en la vida de la mujer, su pareja y, en general, de su familia. El manejo diagnóstico y terapéutico de la gestante con cáncer, es especialmente difícil porque involucra dos personas: madre y feto (1). Esto explica claramente la importancia del cribado y la detección temprana, en las gestantes, de los precursores de aquellas neoplasias malignas que, por su biología y evolución natural, lo permiten.

Tradicionalmente se ha descrito que los cánceres más comúnmente diagnosticados durante el embarazo son: cuello uterino, mama, melanoma, linfoma y leucemias agudas (2), de manera pues que, entre las malignidades ginecológicas, las más frecuentes son el cáncer cervical y el de ovario (3).

El cáncer de cuello uterino o cáncer cervical es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo y tiene la cuarta tasa de mortalidad más alta de los cánceres en las mujeres (4). Según la *International Agency for Research of Cancer* (Globocan 2020), se produjeron 604 127 nuevos casos de cáncer de cuello uterino en 2020 a nivel mundial, con una tasa de incidencia estandarizada por edad, de 13,3 por 100 000 mujeres, ocupando el cuarto lugar entre los cánceres más diagnosticados (6,5 %), excluyendo el melanoma. Además, produjo 341 831 muertes, es decir, 56,6 % de los casos diagnosticados (5).

En Venezuela, la información estadística del Registro Central de Cáncer estima que para 2018, ocurrieron unos 4 500 casos nuevos y 1 850 defunciones de cáncer de cuello uterino (41,1 %) y ocupa el segundo lugar, tanto en incidencia como en mortalidad, detrás del cáncer de la glándula mamaria (6). Las tasas han ido mejorando constantemente, más en países desarrollados que en los que, como Venezuela, están en vías de desarrollo. Esta mejora se ha atribuido en gran medida a la detección con la prueba Papanicolaou (4).

Resulta injustificable que las tasas de

incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino continúen siendo tan altas; hay cuatro elementos que lo hacen ver claramente: (a) el cáncer de cuello uterino tiene, como pocas neoplasias malignas, un factor etiológico reconocido, la infección persistente por el virus de papiloma humano (VPH); (b) los factores de riesgo son ampliamente conocidos y, muchos de ellos, modificables; (c) el órgano es fácilmente accesible para evaluación y tratamiento; (d) la etapa preinvasiva es larga y permite tomar acciones para detener su evolución.

Las dos primeras premisas hacen posible la aplicación de estrategias de prevención primaria: la vacunación contra el VPH y, en menor medida, la educación en relación con cambios de conducta, permiten evitar la infección por el virus, lo que trae como consecuencia que no se desarrolle la enfermedad. Las dos últimas proporcionan la oportunidad para desarrollar programas de prevención secundaria: haciendo el cribado, diagnosticando y, de vital importancia, tratando adecuadamente las lesiones preinvasivas, se evita la evolución hacia cáncer. Estas últimas estrategias son particularmente útiles en países en los que la prevención primaria no está al alcance de todos, y son, en general conocidas ampliamente por la población médica de especialistas en Ginecología, Ginecología Oncológica y Cirugía Oncológica; pero la conducta a seguir en poblaciones especiales tiene algunas variantes que es preciso tener en cuenta. De ahí que se dedique este artículo de revisión al diagnóstico y manejo de las lesiones preinvasivas en una etapa tan particular como el embarazo.

Fisiopatología e historia natural de la enfermedad en el embarazo

La fisiopatología e historia natural de la enfermedad durante el embarazo son las mismas que en la mujer no embarazada. Es ampliamente reconocido que la infección por el VPH es un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervical. El virus infecta los queratinocitos de las capas basales del cuello uterino y origina una serie de cambios progresivos conocidos como neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Entre mujeres jóvenes, sexualmente activas, la infección es común; sin embargo, el desarrollo del cáncer es

raro (7). Ello se relaciona con la alta frecuencia de regresión espontánea de la infección y con que, para que tenga lugar la secuencia de eventos que llevan al cáncer, es necesaria que la infección sea persistente.

Los factores de riesgo para la adquisición de la infección por VPH han sido históricamente asociados al inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana, un elevado número de parejas sexuales nuevas y recientes y un elevado número de parejas sexuales del marido o de la pareja masculina, lo que se conoce como pareja de alto riesgo. Los factores de riesgo para la persistencia y progresión a cáncer no se han determinado con precisión, pero se han identificado cofactores ambientales, del huésped y del virus. Los cofactores ambientales incluyen el consumo de tabaco, el uso a largo plazo de anticonceptivos orales, la alta paridad y la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual. Los cofactores virales incluyen la infección por tipos específicos del virus (los tipos conocidos como oncogénicos o de alto riesgo), la coinfección con otros tipos de VPH, las variantes del virus, la carga y la integración virales. Finalmente, los cofactores del huésped incluyen hormonas endógenas, factores genéticos y otros relacionados con la respuesta inmunológica (8).

El efecto preciso del embarazo sobre la infección por VPH no está completamente establecido. Teóricamente, la tolerancia inmunológica que caracteriza al embarazo puede promover la infección o, al menos, reducir la efectividad del sistema inmune para aclarar la infección. Los sujetos inmunosuprimidos tienen, en general, alto riesgo de infección por VPH, de inicio de lesiones relacionadas con el VPH y de desarrollar cáncer cervical (9,10). Consistente con estos aspectos inmunológicos, se ha encontrado una elevada incidencia de subtipos de VPH de alto riesgo, cuando se compara las gestantes con las no embarazadas. También se describe que las madres más jóvenes y aquellas con alta paridad, tienen mayores tasas de infección por VPH, mientras que tener más de 25 años, diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado o infección por VPH 16, son factores de riesgo para progresión y persistencia en el período posparto. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, la gran mayoría de los datos publicados en las últimas décadas, están de acuerdo en la

conclusión de que el embarazo no representa un riesgo aumentado de detección de infección por VPH y que la prevalencia de detección de ADN de VPH positivo en embarazadas no difiere de las no embarazadas (9,10).

Despistaje y métodos diagnósticos de los precursores del cáncer de cuello uterino durante el embarazo

Citología

La mayoría de las gestantes son diagnosticadas como resultado del examen pélvico y la citología en la primera consulta de control prenatal (2,11,12).

No hay diferencias en la incidencia de cambios citopatológicos entre la embarazada y la no embarazada. Se estima que la incidencia de hallazgos citológicos anormales es de 1 % a 5 % de todos los embarazos (3), pero se ha descrito que puede llegar a 8 % (13). La eficacia de la citología cervical durante la gestación es la misma que fuera de ella y el procedimiento es seguro en esta etapa, por lo que es ampliamente recomendado, sin restricciones, como método de pesquisa en la primera consulta del control prenatal (3,7,9,10,13,14), con una sensibilidad para detectar lesión intraepitelial de alto grado, de 70 % a 80 % (9). Tanto la toma de muestra exocervical como endocervical con cepillo citológico, pueden ser realizadas con seguridad (9). La literatura reciente recomienda la pesquisa basada en citología como parte de los cuidados prenatales de rutina, dado que la mayoría de las lesiones precursoras ocurren en mujeres jóvenes en edad reproductiva (15,16).

Se deben tener presentes los cambios fisiológicos en la citología de la gestante al hacer la interpretación, por lo que resulta muy importante describir, en la solicitud de citología, que se trata de una embarazada (13). Estos cambios son hiperplasia del epitelio glandular, células deciduales y reacción de Arias Stella. Su presencia puede generar errores de interpretación en citopatólogos menos experimentados (7,9,13). Además, la eversión del epitelio endocervical produce exposición de la zona de transformación a trauma físico, infecciones o cambios de pH, lo que puede generar reacciones reparativas,

tales como metaplasias inmaduras que pueden ser confundidas con atipias celulares (3,13). En laboratorios experimentados, la incidencia de estos cambios es similar a la de la mujer no embarazada, alrededor de 0,6 % (13).

Las gestantes con una citología normal no requieren evaluaciones cervicales adicionales durante el embarazo (7).

Colposcopia

Las indicaciones para examen colposcópico en la embarazada son iguales a la no embarazada (9). Toda gestante con citología anormal debe ser referida para colposcopia (13,14,16); sin embargo, en algunas circunstancias, el examen colposcópico puede diferirse hasta el posparto (17). La colposcopia es segura durante el embarazo y no está asociada con evolución perinatal adversa (7). La correlación entre la impresión colposcópica del grado de la lesión y el diagnóstico obtenido por biopsia dirigida, cuando se realiza, es buena (7). Se ha descrito una concordancia entre la biopsia y los hallazgos colposcópicos de 95 % (18). La sensibilidad de la colposcopia con una biopsia es de 73 % a 95 % (3).

Las características fundamentales del examen colposcópico no difieren de las observadas fuera del embarazo (9,13), pero la apariencia colposcópica del cuello cambia marcadamente. Por un lado, la evaluación colposcópica es más fácil porque la unión escamocolumnar y, en general, la zona de transformación está más expuesta, debido a la eversión fisiológica del epitelio columnar (9). Encontrar una zona de transformación no visible o tipo 3, lo que antes era denominado colposcopia insatisfactoria (19), es raro en la gestación, dado que la unión escamocolumnar es visible en 90 % a 100 % de las embarazadas (13); en vista que una adecuada colposcopia debería permitir la visualización de toda la zona de transformación, el ectropión que acompaña al embarazo facilita su observación (7). De ahí que resulta más fácil de realizar en el segundo trimestre, cuando los cambios propios de la gestación están instalados y es recomendable repetirla en esta etapa cuando la zona de transformación no puede ser visualizada en forma completa en el primer trimestre (9,20).

Por otro lado, el edema, la cianosis, la

friabilidad, la congestión pélvica incrementada, y la protrusión de las paredes vaginales, pueden determinar limitaciones a la interpretación colposcópica (9). Colposcópicamente, la metaplasia escamosa inmadura puede producir extensos patrones de mosaico que simulan una lesión de alto grado. Por otro lado, la reacción decidual estromal, produce en ocasiones, vasos superficiales complejos e irregulares que pueden confundir con enfermedad invasiva. El incremento en la vascularización del cuello y la reacción prominente del epitelio metaplásico al ácido acético, puede producir áreas acetoblancas con punteado y mosaico regular (9,10). Hoy en día, la recomendación de Ferenczy (20), hecha en 2004, sigue siendo válida en el sentido de que los clínicos deben estar preparados para lidiar con las paredes vaginales relajadas, que pueden oscurecer el cuello, y con el moco cervical grueso y opaco que puede oscurecer la zona de transformación y el orificio cervical externo. El profesional responsable de la colposcopia, debe tener experiencia examinando embarazadas, porque estos cambios, incremento del volumen, edema estromal, e hiperplasia del epitelio glandular, la mayor producción de moco y la reacción decidual, dificultan la evaluación y un colposcopista inexperto, podría no distinguir entre un cambio fisiológico (metaplasia inmadura) y una lesión de bajo grado (9,17) e, incluso, hacer sospechar una lesión más grave que la confirmada histopatológicamente (13,17). Esto hace que los intervalos recomendados para el seguimiento sean relativamente amplios, teniendo en cuenta la experiencia y el nivel de comodidad del colposcopista, la edad gestacional del feto y el potencial de pérdida para el seguimiento (17).

Biopsia

El diagnóstico histológico de las lesiones intraepiteliales puede ser necesario durante el embarazo y la biopsia dirigida por colposcopia, es el método de mayor sensibilidad para el diagnóstico (13); sin embargo, durante la gestación, la biopsia en sacabocados se reserva solo para aquellos casos en los que se sospechan lesiones de alto grado o más. En contraste, el curetaje endocervical está contraindicado en el embarazo (3,7,9,13,14). Aunque no hay datos que relacionen al curetaje endocervical con evolución perinatal adversa, la preocupación

teórica de que el procedimiento podría originar complicaciones del embarazo, como aborto, prohíbe su realización (7,10).

Aunque la biopsia en sacabocados, dirigida por colposcopia es segura durante el embarazo, el procedimiento puede estar asociado con más sangrado que el típicamente visto en la no gestante (7), aunque el riesgo de sangrado que requiera medidas terapéuticas especiales es de solo 1 % a 3 % (13). La mayor vascularidad del cérvix gestante puede incrementar la posibilidad de sangrado significativo después de la biopsia. En líneas generales, para prevenir el sangrado excesivo, una vez tomada la biopsia, se recomienda aplicar presión prolongada con un aplicador grande y, en las raras situaciones en que persista el sangrado, pueden usarse soluciones hemostáticas como la solución de Monsel o el nitrato de plata. En caso de sangrado excesivo y persistente, se puede considerar la cauterización electroquirúrgica, la sutura, o la colocación de una gasa compresiva en la vagina (9).

El momento para practicar la biopsia en relación con la edad gestacional, puede ser importante. La realización a comienzos del primer trimestre puede asociarse a aborto, por ello, es recomendable esperar hasta después de las 8 semanas, cuando la mayor parte de los abortos naturales espontáneos ya han ocurrido (21). En todo caso, esto debe ser discutido con la paciente.

La sensibilidad y especificidad de las biopsias dirigidas, en relación con el diagnóstico final, en la gestante, son de 83,7 % y 95,9 %, respectivamente (13).

Sobre la base de la citología y la colposcopia, puede plantearse la escisión de la zona de transformación. Los procedimientos escisionales cervicales, como en frío, escisión amplia de la zona de transformación con asa (LLETZ) o escisión local con asa, se realizan durante el embarazo en lesiones sospechosas, solo para excluir cáncer (7,10,13), dado que la confirmación del diagnóstico modifica el manejo a ser seguido durante el embarazo (13). Los procedimientos están asociados con nacimientos pretérmino, muerte fetal intrauterina y necesidad de transfusión (7). Si se requiere, la conización debe posponerse para el posparto (2,7,13). En el excepcionalmente raro caso de que una conización preparto sea necesaria, el momento

óptimo es en el segundo trimestre, entre 14 y 20 semanas, porque el riesgo de aborto y sangrado se reducen considerablemente (2,12,13). Un cerclaje puede estar indicado después de la conización (2). Se debe tener presente que su uso debe verse con mucha precaución, y solo la necesidad de excluir cáncer justifica la morbilidad asociada al procedimiento (7).

Las complicaciones de la conización durante el embarazo son más frecuentes que en la mujer no gestante, pero son menos frecuentes al realizar una LLETZ diagnóstico que al practicar una conización en frío. Pueden presentarse hemorragia (5 % en el primer y segundo trimestre y 1 % en el tercero, aunque se ha reportado un riesgo general de 5 % a 15 %), abortos (25 %, con un amplio rango reportado entre 7 % y 50 %), trabajo y parto pretérmino (12 %), infección (2 %) y hasta muerte fetal. La conización puede producir la interrupción del embarazo y está asociada a 33 % de abortos (2,12,13).

La conización con láser CO₂ durante el embarazo, parece no estar asociada con complicaciones maternas o neonatales; sin embargo, aunque puede ser un procedimiento asociado a menos riesgo, se requieren más estudios para confirmarlo, por lo que la vaporización con CO₂ no puede ser tomada como el manejo de elección, sino solo como una opción terapéutica más (13).

Las pacientes sometidas a procedimientos escisionales previos al embarazo, deben ser informadas de que el antecedente se asocia con evolución perinatal adversa. La conización previa se ha visto asociada a parto pretérmino, bajo peso al nacer, y necesidad de cesárea, mientras la LLETZ se ha asociado con riesgo aumentado de ruptura prematura de membranas (7). Estas mujeres tienen la longitud cervical más corta que aquellas sin procedimientos previos y eso incrementa el riesgo de parto pretérmino hasta en dos veces (22,23). Entre las posibles causas de esta asociación, se incluyen mecanismos de inmunomodulación relacionados con la infección por VPH, que afectan la vía del parto y una probable debilidad mecánica secundaria a la pérdida de tejido cervical, así como la deficiencia de estroma cervical (22,23). Probablemente, el efecto de la profundidad de la escisión puede explicar la asociación entre parto pretérmino y el

tratamiento previo de las lesiones precancerosas, ya que se ha encontrado un incremento de parto prematuro espontáneo en pacientes con NIC tratado antes del embarazo, con conizaciones de profundidad mayor a 15 mm (OR 7,14 95 % IC 1,37-37,228) (24). El riesgo, no solo aumenta con el volumen, sino también con el número de escisiones (23). Se ha reportado el uso de un cerclaje con sutura monofilamento en embarazos posteriores a conización por NIC, con cuellos acortados a menos de 25 mm (22).

Conducta ante las alteraciones citológicas y las neoplasias intraepiteliales

La historia natural de los precursores del cáncer ha sido ampliamente estudiada (9). La progresión de las NIC a cáncer invasor, durante el embarazo, es extremadamente rara, entre 0 % y 0,4 % de los casos (9). La mayoría de las lesiones intraepiteliales (LIE) permanecen estables o regresan. La literatura proporciona datos heterogéneos con relación a la regresión durante el embarazo, con rangos amplios de entre 32 % y 69 % para las NIC 1 y entre 16,7 % y 70 % para las NIC 2-3, con tasas de persistencia de 38,4 hasta 70 % (9,13,25,26), por lo que la recomendación se orienta hacia un seguimiento cercano en el posparto (15). Mailath y col. (15), reportaron tasas de regresión más elevadas y persistencia más baja, en NIC 1, 2 y 3, al comparar embarazadas y no embarazadas. La frecuencia de regresión, progresión y persistencia fue de 56,9 %, 3,9 % y 39,2 % en las gestantes, con remisión completa en 41,2 % de los casos, mientras que, en la mujer no gestante, las frecuencias fueron 31,4 %, 9,8 % y 58,8 %, con remisión completa de 27,5 %. Sobre la base de estas cifras, las lesiones precursoras del cáncer cervical deben ser monitoreadas durante el embarazo, usando citología y colposcopia, realizada a intervalos de 3 a 6 meses y la paciente debe ser reevaluada entre 6 y 8 semanas después del parto (13).

Los mecanismos por los cuales se produce esa mayor tasa de regresión durante el embarazo y el posparto no son claros. Se plantean varias razones: (a) se cree que el patrón hormonal típico del embarazo induce una activación viral que posteriormente lleva a un incremento de la regresión espontánea; (b) las múltiples biopsias realizadas en el período anteparto, pueden dar

la falsa sensación de regresión (15); (c) existe controversia respecto al hecho de que la vía del parto afecte la posibilidad de regresión. Se ha especulado que el trauma que ocurre durante el trabajo de parto y el expulsivo puede originar una reacción inflamatoria del epitelio cervical que promueve mecanismos de reparación (9); también se infiere que durante la dilatación y el pasaje del feto por el canal del parto, hay pérdida de epitelio cervical displásico (15); (d) los cambios isquémicos transitorios que ocurren durante la dilatación, podrían ser responsables de la regresión de las lesiones (9). En todo caso, las evidencias que respaldan cada teoría son contradictorias. A pesar de ello, las elevadas tasas de regresión durante el embarazo son un hecho, por lo que, dadas estas evidencias, la elección de la vía del parto debe hacerse solo por indicaciones obstétricas (9).

Siguiendo las guías de la *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)*, la gestante es considerada como parte de una población especial y las recomendaciones se refieren a un manejo conservador de las anomalías citológicas, en ausencia de cáncer invasivo durante el embarazo (23). Recientemente, en abril 2020, la ASCCP publicó las pautas de manejo sobre la base del riesgo para pruebas anormales de detección de cáncer de cuello uterino y precursores del cáncer, de 2019 (17). En esa actualización, el embarazo se continúa considerando como una población especial en la que se deben sopesar el riesgo para el feto y la madre, versus el riesgo de evitar el cáncer. Las pautas de 2019 permiten el aplazamiento de la colposcopia para anomalías menores en gestantes con pruebas de VPH negativas previas o exámenes colposcópicos en los que no se encontró NIC 2 o más. En general, los datos en el embarazo son limitados y la toma de decisiones compartida, teniendo en cuenta tanto a la paciente embarazada como al feto, para el manejo (17).

En el embarazo, se recomienda el manejo de los resultados anormales de cribado utilizando las mismas recomendaciones para la vigilancia y colposcopia establecidas para pacientes no embarazadas (ICII). El legrado endocervical, la biopsia endometrial y el tratamiento sin biopsia, son inaceptables durante el embarazo (EIII) (17,23).

Las opciones de tratamiento para las embarazadas con ASC-US son idénticas a las descritas para las no embarazadas, con la excepción de que es aceptable aplazar la colposcopia hasta las 6 semanas después del parto, porque la realización de colposcopia en embarazadas no ha demostrado, en el caso de diagnóstico citológico de ASC-US, una buena relación costo beneficio, dado que los hallazgos colposcópicos en la gestante son altamente variables (27). Para la embarazada con ASC-US, que no tiene sospecha citológica, histológica o colposcópica de NIC 2 o más, se recomienda el seguimiento posparto (17,23). En embarazadas con ASC-H, se recomienda la colposcopia (27). La evaluación inicial de la gestante con atipias de células glandulares (ACG), debe ser idéntico al de la no embarazada (BII) (23), y definitivamente, la colposcopia es recomendada para la embarazada con ACG y adenocarcinoma *in situ* (AIS) (9,27). El curetaje endocervical y la biopsia endometrial, como se ha señalado, son inaceptables (EIII) (23).

Según la ASCCP, para la gestante con diagnóstico histológico de NIC 1, el seguimiento sin tratamiento es lo recomendado (BII). El tratamiento de la embarazada con NIC 1 es inaceptable (23). Cuando hay un diagnóstico de NIC 2, NIC3, en ausencia de enfermedad invasiva o embarazo avanzado, los exámenes citocolposcópicos son aceptables, a intervalos no menores de 12 semanas (BII). La biopsia repetida solo se recomienda si la apariencia de la lesión empeora o si la citología sugiere cáncer invasivo (BII). Diferir la reevaluación hasta por lo menos las 6 semanas posparto es aceptable (BII). Esa reevaluación debe hacerse con citología y colposcopia (CIII). A menos que se identifique cáncer invasivo, el tratamiento es inaceptable (BII) (23).

Históricamente, las mujeres con diagnóstico histológico de NIC 2-3 eran tratadas con cono biopsia durante el embarazo. Como se describió en el aparte sobre biopsias en el embarazo, los procedimientos escisionales diagnósticos están asociados a evolución perinatal adversa, aunque las tasas de complicaciones son más altas con la conización que con la LLETZ. En vista de las bajas tasas de progresión durante el embarazo, actualmente se acepta que las pacientes con diagnóstico histológico de NIC 2-3, sean manejadas con conducta expectante,

siempre que se haya descartado con seguridad la invasión (15). El manejo de la enfermedad preinvasiva, puede ser diferido hasta 6 a 8 semanas después del parto; sin embargo, se recomienda la realización de colposcopia en cada trimestre para evaluar el tamaño de la lesión y el progreso de la enfermedad (11). En estos controles, la práctica de biopsias repetidas solo se justifica si hay sospecha citológica o colposcópica de progresión a enfermedad invasiva (13).

Se recomienda un procedimiento de escisión diagnóstica o una biopsia repetida, solo si se sospecha cáncer según la citología, la colposcopia o la histología (BII). Si se diagnostica lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG) histológica (NIC 2 o NIC 3) en el primer examen de colposcopia durante el embarazo, se prefiere la colposcopia de vigilancia y las pruebas (citología diagnóstica/VPH según la edad) cada 12 a 24 semanas, pero es aceptable aplazar la colposcopia hasta el posparto (BII). Se recomienda repetir la biopsia solo si se sospecha invasión o si la apariencia colposcópica de la lesión empeora (BII). No se recomienda el tratamiento de la LIE-AG histológica (NIC 2 o NIC 3) durante el embarazo (DII). Si se diagnostica adenocarcinoma *in situ* (AIS) durante el embarazo, se prefiere la derivación a un ginecólogo oncólogo, pero el manejo por un ginecólogo experto en el diagnóstico colposcópico y el tratamiento de AIS es aceptable (CIII). La colposcopia del posparto debe hacerse no antes de 4 semanas después del parto (BII). En pacientes diagnosticadas con LIE-AG histológica (NIC 2 – NIC 3) durante el embarazo, si se detecta una lesión en la colposcopia posparto, un procedimiento de tratamiento por escisión o una evaluación diagnóstica completa (citología cervical, VPH y biopsia) es aceptable (BII). En ausencia de una lesión en la colposcopia, se recomienda una evaluación diagnóstica completa; no se recomienda el tratamiento acelerado (BII) (17).

Como puede verse, en general, cuando el diagnóstico de cáncer puede ser excluido, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se difieren para el posparto (9).

En el raro caso en que a una mujer, en el marco de un embarazo, se le haya realizado una prueba conjunta y los resultados sean citología normal y ADN de VPH positivo, es razonable repetir la

prueba conjunta a las 6 semanas posparto (9). En ese caso, el riesgo de tener NIC 2 o más es de 4 % (23).

Los niveles de evidencia expresados en el manejo de las alteraciones citológicas y de las neoplasias intraepiteliales, son los utilizados por la ASCCP y se presentan en el Cuadro 1 (17).

Cuadro 1
Recomendaciones

Fuerza de la recomendación

A Buena evidencia para eficacia y beneficio clínico, apoya la recomendación para el uso.

B Moderada evidencia para eficacia o solo limitado beneficio clínico, apoya la recomendación del uso.

C Evidencia para eficacia es insuficiente para apoyar la recomendación a favor o en contra del uso, pero recomendaciones pueden ser hechas por otras fuentes.

D Moderada evidencia de falta de eficacia o de evolución adversa apoya la recomendación contra el uso.

E Buena evidencia de falta de eficacia o de evolución adversa apoya la recomendación contra el uso.

Calidad de la evidencia

I Evidencia de al menos un estudio aleatorizado y controlado.

II Evidencia de al menos un estudio clínico sin aleatorización, de un estudio analítico de cohorte o casos-contrroles, o de múltiples series o resultados dramáticos de experimentos no controlados.

III Evidencia de opiniones de autoridades respetadas basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos, o reportes de comités de expertos.

Terminología usada para las recomendaciones

Recomendada: Buenos datos apoyan su uso cuando solo una opción está disponible.

Preferido: es la mejor opción o una de las mejores, cuando hay múltiples opciones.

Aceptable: una de múltiples opciones cuando hay datos que indican que otra opción es superior o cuando no hay datos a favor de una opción única.

No recomendado: evidencia débil contra el uso y riesgos marginales por consecuencias adversas.

Inaceptable: Buena evidencia contra el uso.

Traducido de Perkins y col. (17)

En relación con el tratamiento de las lesiones preinvasivas de cáncer cervical, el *National Cancer Institute at the National Institutes of Health*, reporta que durante el embarazo no se justifica el tratamiento de las lesiones preinvasivas, incluyendo el carcinoma *in situ*, aunque se recomienda una colposcopia hecha por un experto, para excluir cáncer invasor (28).

Consideraciones en relación con el parto

En caso de lesiones preinvasivas, el parto vaginal a término es la recomendación, con indicación para interrupción por vía alta solo por indicación obstétrica. De hecho, algunos autores han correlacionado la regresión espontánea de las lesiones durante el puerperio, con la descamación que ocurre durante el parto, asociado a la respuesta inmunológica (13).

Pronóstico

En una serie de 2004, se encontró para las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE-BG) 62 % de regresión, 32 % de persistencia y solo 6 % de progresión a LIE-AG, sin ningún caso de progresión a cáncer (26). En el año 2009, se reportaron porcentajes de regresión de 48 % a 62 % para las lesiones de bajo grado (LIE-BG), con persistencia de 29 % a 38 % y progresión de 6 %. Para las lesiones de alto grado (LIE-AG), la regresión descrita fue de 27,4 % a 34,2 %, con persistencia de 40,3 % a 63,1 % y progresión de 2,7 % a 9,7 %, al ser evaluadas en el posparto (13). En 2014, se describió una regresión espontánea entre 48 % y 70 % de las LIE-AG o de las NIC 2-3 (9). Asimismo, se ha descrito 86 % de regresión posparto de las LIE-BG diagnosticadas durante el embarazo (25).

CONCLUSIONES

Las lesiones intraepiteliales cervicales, como lesiones precursoras del cáncer, proporcionan una oportunidad de oro para hacer prevención secundaria; para ello, es indispensable aplicar adecuados programas de cribado o despistaje y, por supuesto, tratar en forma adecuada las lesiones obtenidas como producto de esos programas. Sin embargo, en el embarazo, existen pautas de

diagnóstico y tratamiento conservadoras, sobre la base de la biología y la historia natural de la enfermedad, en las que se observan una elevada frecuencia de regresión y un muy bajo riesgo de progresión. El manejo de las gestantes con lesiones intraepiteliales debe estar en manos de especialistas conocedores de la enfermedad, pero también, acostumbrados a la observación y reconocimiento de los cambios propios del embarazo, para evitar el uso de procedimientos innecesarios y de mayor riesgo en esta población. La actualización de la ASCCP 2019, ofrece una buena guía para el manejo.

REFERENCIAS

1. Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. Why is the topic of cancer and pregnancy so important? Why and how to read this book. En: Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N, editors. *Cancer and pregnancy*. Berlin: Springer; 2008.p.1-2.
2. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility, and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):S266-S273.
3. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;37(9815):558-569.
4. National Cancer Institute. PDQ [En línea]. Bethesda: Cervical cancer treatment (PDQ®)-Health professional version. General information about cervical cancer. [Actualizado enero 22, 2021; Revisado septiembre 1, 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#_388
5. International Agency for Research of Cancer [Internet]. Lyon: Cancer Today. Globocan 2021 [actualizado diciembre 2020; consultado 31 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
6. Capote Negrín LG. Caracterización epidemiológica del cáncer de cuello uterino. Carga de la enfermedad [disertación]. Caracas (DC): Ministerio del Poder Popular para la Salud. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología; 2019.
7. Govindappagari S, Schiavone MB, Wright JD. Cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):528-536.
8. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S3/42-51.
9. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: The state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(6):851-860.
10. González Blanco M. Cáncer de cuello uterino asociado al embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018;78(4):307-325.
11. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):137-142.
12. Ferraioli D, Buenerd A, Marchiolè P, Constantini S, Venturini PL, Mathevet P. Early invasive cervical cancer during pregnancy: Different therapeutic options to preserve fertility. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(5):842-849.
13. Gonçalves CV, Duarte G, Costa JS, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(6):359-365.
14. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic malignancies in pregnancy: Balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(3):184-193.
15. Mailath-Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, Polterauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:74.
16. Hecking T, Abramian A, Domröse C, Engeln T, Thiesler T, Leutner C, et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(5):931-939.
17. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131.
18. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado MI, Tancer MI. Abnormal cervical cytology in pregnancy: A 17-year experience. *Obstet Gynecol*. 1993;81:915-918.
19. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):166-172.
20. Ferenczy A. CIN in pregnancy. Managing pregnant patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Contemporary OB/GYN Archive*. 2004;49:76-89.
21. Kehoe S. Cervical and endometrial cancer during pregnancy. En: Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N, editors. *Cancer and pregnancy*. Berlin: Springer; 2008.p.69-74.
22. Kindinger LM, Kyrgiou M, MacIntyre DA, Cacciatore

LESIONES INTRAEPITELIALES DE CUELLO UTERINO

- S, Yulia A, Cook J, et al. Preterm birth prevention post-conization: A model of cervical length screening with targeted cerclage. *PLoS One*. 2016;11(11):e0163793.
23. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al.; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
24. Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L, et al. Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. *Dis Markers*. 2013;35(6):721-726.
25. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler Dj, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: A multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:113.e1-6.
26. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004;102(4):228-232.
27. Medina F, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, et al. Cáncer de cuello uterino. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(2):102-129.
28. National Cancer Institute. PDQ [En línea]. Bethesda: Cervical cancer treatment (PDQ®)-Cervical cancer during pregnancy [actualizado enero 22, 2021; consultado septiembre 1, 2021]. Disponible en: https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq#_798

Nuevas guías para la pesquisa de cáncer de cuello uterino. ¿Tenemos la capacidad de lograrlo?

New guidelines for cervical cancer screening. ¿Do we have the capacity
to achieve it?

Sunangela Escalona Bonilla¹, Franco J Calderaro Di Ruggiero², Ernesto Lara V³,
Elizabeth Belandría⁴

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino constituyó para el año 2015, la segunda causa de mortalidad de todos los cánceres en Venezuela; sin embargo, en países del primer mundo esta patología pareciera ir cada vez más en descenso, quizás justificado en el efecto de la vacunación para el virus del papiloma humano (VPH), la utilización de herramientas diagnósticas en la fase preclínica de la enfermedad y la introducción de nuevos esquemas de seguimiento en las mujeres evaluadas. Por ello resulta importante evaluar la aplicabilidad de las guías de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) de 2019, para el diagnóstico de patologías cervicales en nuestra población, bajo las diferencias propias socioeconómicas actuales en nuestro país, con la finalidad de generar un impacto,

para discriminar la conducta a seguir en el diagnóstico y seguimiento de la patología cervical.

Palabras clave: *Cáncer de cuello uterino, citología, colposcopia, Test de VPH.*

SUMMARY

Cervical cancer constituted for the year 2015, the second cause of mortality of all cancers in Venezuela; However, in first world countries this pathology seems to be increasingly decreasing, perhaps justified by the effect of vaccination for Human Papillomavirus (HPV), the use of diagnostic tools in the preclinical phase of the disease and the introduction of new follow-up schemes in the women evaluated. Therefore, it is important to evaluate the applicability of the guidelines of the American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) of 2019, for the diagnosis of

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.6>

ORCID: 0000-0002-5658-9198¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0001-5045-0120³

ORCID: 0000-0002-5147-7162⁴

^{1,3,4}Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, egresado del Servicio Oncológico Hospitalario (IVSS), Caracas, Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

²Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH - IVSS, Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dra. Sunangela Escalona. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Planta Baja, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0412-545.20.78.

E-mail: draescalonago@gmail.com

cervical pathologies in our population, under the current socio-economic differences in our country to generate an impact to discriminate the behavior to be followed in the diagnosis and follow-up of cervical pathology.

Keywords: *Cervical cancer, cytology, colposcopy, HPV test.*

Entre los cánceres ginecológicos, el cáncer de cuello uterino continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial (1). En Venezuela, para el año 2015 constituyó la segunda causa de morbilidad y mortalidad por cáncer, siendo responsable de 1 630 muertes (2). En el Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, la consulta de patología cervical abarca el 76 % de la totalidad de las pacientes evaluadas (3), lo que pone en evidencia la necesidad de implementar estrategias que puedan generar un impacto positivo a futuro desde el punto de vista estadístico, así como ha ocurrido internacionalmente, donde la implementación de los esquemas de vacunación, la utilización de las pruebas diagnósticas, y la correlación de los resultados con los hallazgos colposcópicos de estar justificada su realización, permite el establecimiento de esquemas de seguimiento, como las propuestas en las guías de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) del 2019, donde se exponen 3 estrategias de detección de patología cervical disponibles: la detección primaria del virus del papiloma humano (VPH), prueba simultánea con prueba de VPH y citología cervical, y citología cervical sola. La evidencia indica que el riesgo de un paciente de desarrollar una patología preinvasora o un cáncer de cuello uterino, se puede estimar utilizando los resultados de las pruebas de detección actuales, las pruebas de detección anteriores y los resultados de las biopsias, considerando factores personales como la edad y la inmunosupresión, entendiéndose que el cribado de rutina, se aplica solo a personas asintomáticas que no requieren vigilancia para detectar resultados de cribado anormales previos (4).

AGENTE CAUSAL

Las alteraciones Preinvasoras a nivel del cuello

uterino, constituyen un continuo de cambios celulares caracterizados por la presencia de atipias nucleares y/o citoplasmáticas en el epitelio que recubre el cuello uterino, y que están siempre por encima de la membrana basal. Desde finales de los años 60 y comienzos de los 70, los estudios epidemiológicos sugerían que el cáncer cérvico uterino se transmitía a través de la actividad coital, con énfasis en un posible agente infeccioso relevante en la etiología de la enfermedad. Inicialmente, la evidencia apuntó al Virus Herpes Simple y entidades como la *Neisseria*, *Chlamydia*, *Citomegalovirus*, *Trichomonas* y otros; sin embargo, desde el inicio de los 80 la atención gradualmente se fue enfocando en el virus papiloma humano, basado en la rápida evidencia acumulada a través de estudios epidemiológicos, clínicos y de biología molecular (5). La infección por VPH se sabe que es muy común en la población sexualmente activa, estimando que hasta un 60 % de las mujeres y hombres se han expuesto al menos una vez al virus durante su vida. El contacto con estos virus ocurre durante el acto sexual, siendo la adolescencia el período de mayor probabilidad de exposición, habitualmente con sus primeras parejas. La prevalencia de la infección viral es de alrededor de un 30 % antes de los 30 años de edad, cayendo gradualmente a cerca de un 10 % entre los 30 y 50 años, y a menos de un 5 % en las mayores de 50, aunque algunos estudios revelan un segundo pico de prevalencia en estas mujeres, así como también una mayor tasa de persistencia (5,6).

Los tipos de VPH que guardan relación con cáncer cérvico-uterino, incluyen 15 de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82; 3 de posible alto riesgo: 26, 53 y 66, y 12 de bajo riesgo: 6, 11, etc. Los subtipos 16 y 18 han sido identificados como los más prevalentes en el cáncer cérvico-uterino, alcanzando esta relación hasta un 66 %. El DNA viral se identifica en el 99,7 % de los casos de cánceres invasores (6,7).

IMPORTANCIA DE LA GENOTIPIFICACIÓN

En el pasado se englobaba el riesgo de progresión de las patologías preinvasoras de bajo grado a cáncer, menor al 1 %, y la persistencia en el caso de las neoplasias de alto grado (NIC 3) hasta un 56 %; sin embargo, el comportamiento

biológico no era predecible en la totalidad de las pacientes, evidenciando casos de bajo grado con evolución abrupta, a pesar de la aplicación diagnóstica y terapéutica ideal establecida por los estándares descritos. Con el advenimiento de las pruebas de detección del VPH, se demostró que al tipificar el virus y realizar el seguimiento durante cierto período de tiempo, existía un comportamiento biológico diferente y por ende, un pronóstico distinto, con variables tan dispares como un riesgo de progresión a los 7 años en el tipo 16 de hasta un 21,6 %, y solo < al 5 % en tipos tales como 39, 51, 56, 59, 68; estos últimos, tienen además una alta tasa de aclaramiento viral; hallazgos que explican los distintos desenlaces en pacientes estratificadas de manera similar, justificando la necesidad de la tipificación en pacientes mayores de 25 años, edad a partir de la cual se ha asociado una menor posibilidad de regresión espontánea. Es importante mencionar que dichas pruebas de tipificación viral deben cumplir con los requerimientos internacionales para ser aplicadas a los esquemas establecidos y poder determinar un cambio de conducta (6-8)

DIRECTRICES DE CONSENSO DE GESTIÓN BASADA EN RIESGOS DE LAASCCPDE 2019, PARA PRUEBAS DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO ANORMALES Y PRECURSORES DE CÁNCER

Las pautas del consenso de 2012, fueron las primeras en basarse en el principio de igual manejo por igual riesgo, es decir, el riesgo de que una paciente desarrolle cáncer de cuello uterino, sustituido por el riesgo a 5 años de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 3 (NIC 3), que se caracteriza desde el punto de vista patológico, por la presencia de anomalías nucleares en todo el espesor del epitelio, con figuras mitóticas tienen formas anormales sin alcanzar a romper la membrana basal, lo que ocurre posterior a la progresión (NIC 3+), independientemente de las combinaciones de pruebas que produzcan este nivel de riesgo. Las pautas del 2019 alinean aún más las recomendaciones de manejo con la comprensión actual de la historia natural del VPH y la carcinogénesis cervical. Se recomienda una vigilancia, una colposcopia y un tratamiento más frecuente, para las pacientes con un riesgo

progresivamente más alto, mientras que las que tienen un riesgo menor, pueden posponer la colposcopia, someterse a un seguimiento a intervalos de vigilancia más prolongados y, cuando tienen un riesgo suficientemente bajo, volver a la detección de rutina. Los umbrales de riesgo claramente definidos para guiar el manejo, están diseñados para continuar funcionando apropiadamente cuando la prevalencia de NIC 3+ a nivel poblacional disminuye, debido a la vacunación contra el VPH y también cuando se introducen nuevas pruebas de detección y triaje (4).

En las guías, las recomendaciones se basan en el riesgo, no en los resultados. Las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia se basarán en el riesgo de un paciente de NIC 3+ determinado por una combinación de resultados e historial actuales (incluidos los antecedentes desconocidos). Existen distintos escenarios donde se puede omitir la colposcopia: Se recomienda repetir la prueba del VPH o la prueba simultánea al año, para pacientes con anomalías de detección menores que indiquen una infección por VPH con bajo riesgo de NIC 3+ subyacente (p. Ej., Anomalías citológicas de bajo grado después de una prueba de detección del VPH negativa documentada o prueba conjunta). En la prueba de seguimiento de 1 año, se recomienda la derivación a una colposcopia si los resultados siguen siendo anormales (Figura 1) (4).



Figura 1. Recomendaciones de seguimiento según el riesgo de progresión a NIC 3.

Con respecto al tratamiento acelerado para las pacientes no embarazadas de 25 años o más, se define como el tratamiento sin una biopsia colposcópica previa que demuestre NIC 2+, cuando el riesgo inmediato de NIC 3+ es $\geq 60\%$, y es aceptable para aquellas con riesgos entre 25% y 60%. Se prefiere el tratamiento acelerado para pacientes no embarazadas de 25 años o más con citología de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y pruebas positivas concurrentes para el genotipo 16 del VPH (VPH 16), (es decir, citología HSIL positiva para VPH 16), y pacientes que nunca o rara vez se someten a exámenes con HSIL positivo para VPH independientemente del genotipo de VPH. Se debe utilizar la toma de decisiones compartida al considerar un tratamiento acelerado, especialmente para pacientes con inquietudes sobre el impacto potencial de este, en los resultados de un embarazo posterior. Para patologías de bajo grado se prefiere la observación y se reserva el tratamiento en situaciones de persistencia superiores a 2 años (Figura 2) (4).



Figura 2. Recomendaciones de tratamiento según el riesgo de progresión a NIC 3.

Para una combinación de historial y resultados actuales, se examina el riesgo inmediato de NIC 3+. Si este riesgo es del 4% o mayor, está indicado el manejo inmediato mediante colposcopia o tratamiento. Si el riesgo inmediato es inferior al 4%, se examina el riesgo de NIC 3+ a 5 años para determinar si las pacientes deben regresar en 1, 3 o 5 años. El umbral de acción clínica de retorno de 5 años se aproxima al riesgo de una paciente después de una prueba de detección

negativa utilizando la prueba del VPH, o la prueba simultánea en la población general, para quienes las directrices recomiendan repetir esta en 5 años. Se recomienda a las pacientes con riesgos iguales o inferiores a este umbral, que se sometan a exámenes de detección de rutina a intervalos de 5 años, con pruebas basadas en el VPH (Figura 3) (4).



Figura 3. Recomendaciones de seguimiento según el riesgo de progresión inmediato a NIC 3 + 4 %>.

Con respecto a las poblaciones especiales como: embarazo, legrado endocervical, la biopsia endometrial y el tratamiento sin biopsia, son inaceptables los procedimientos escisionales o repetir la biopsia, solo se justifica si se sospecha de invasión. En casos de inmunosupresión se debe comenzar la evaluación a 1 año de la primera actividad sexual y continuar anualmente durante 3 años, luego cada 3 años (solo citología) hasta los 30 años, y continuar la citología sola o realizar una prueba simultánea cada 3 años después de los 30 años. En mayores de 65 años, el manejo es acorde a las pautas para pacientes de 25 a 65 años, pacientes con antecedentes de patología cervical no se debe suspender el seguimiento. Posterior a la realización de una histerectomía en pacientes con antecedentes positivos, se recomiendan 3 pruebas de VPH anuales consecutivas. Si presentaba HSIL previo, se indica la prueba de VPH posteriormente cada 3 años durante 25 años; si por el contrario la histerectomía fue por patología benigna, no se recomienda la detección; sin embargo, se puede realizar (4).

SITUACIÓN ACTUAL DE NUESTRO PAÍS

En Venezuela existen una serie de factores que influyen en la persistencia del cáncer de cuello uterino, como una de las primeras causas de morbilidad en nuestras mujeres. La ausencia de la vacuna para el VPH en el esquema obligatorio, limita el acceso a solo sectores privilegiados que puedan costear en privado el esquema completo, generando a futuro una diferencia importante desde el punto de vista estadístico, comparado con países que ya presentan disminución de casos por la implementación de la misma desde hace más de 10 años (9,10). La ausencia de citología líquida en medios públicos, que es una herramienta con una mayor sensibilidad y especificidad que la citología convencional (10,11); sin embargo, continua siendo una herramienta accesible, económica y aplicable a sectores distantes y de bajos recursos. Asimismo, la ausencia de Pruebas de VPH de fácil acceso, que cumplan con los estándares internacionales, y el costo de las mismas, hace quizás inalcanzable en un período cercano la aplicabilidad de la guías descritas, que si bien generan una disminución general de costos a largo plazo debido a la sectorización de un grupo de bajo riesgo que no requiere evaluación en largos períodos de tiempo, este tipo de estrategias requieren de una inversión de recursos importante (10).

CONCLUSIÓN

La evidencia muestra que, la prevención primaria con la vacunación del VPH, la detección viral con pruebas moleculares asociadas a la citología de base líquida, o de forma individual, no solo tienen una más alta tasa de detección, sino que permite a futuro disminuir la probabilidad de progresión hacia cáncer cervical, y además permite reducir los controles innecesarios en pacientes de bajo riesgo, lo que justifica la aplicación de las guías en los sitios donde se cuenta con los recursos descritos. Sin embargo, al extrapolarlo a nuestra situación socio económica, esto no forma parte de una conducta posible y aplicable a la población venezolana.

RECOMENDACIONES

Para lograr discriminar con mayor eficacia el impacto real de las diversas estrategias propuestas, se recomienda:

- Incentivar una cultura de pesquisa, donde se resalte la necesidad de la evaluación ginecológica periódica, para poder intervenir en la historia natural de la enfermedad.
- Establecer programas de educación a la mujer y al hombre, entendiendo que se trata de un problema de pareja, factor que resulta determinante en esta patología.
- Entrenamiento y capacitación al personal, no solo para realizar la conducta adecuada de forma correcta, sino además para fortalecer la relación médico paciente que permite la adhesión al seguimiento y tratamiento.
- Trabajar en conjunto ginecólogo y patólogo, lo cual es fundamental para el establecimiento de un diagnóstico certero y la ejecución de la terapéutica adecuada.
- Establecer un sistema de seguimiento, que garantice la evaluación de la paciente durante el transcurso del tiempo y reconocer de forma precoz, cualquier hallazgo anormal, lo que permitiría además contar con estadísticas precisas de esta patología.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Estadísticas mundiales de cáncer 2020: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. CA: una revista sobre el cáncer para médicos. 2021;71(3):209-249.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela Anuario de Mortalidad 2012. Caracas 2014. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve.
3. Lobo J, Di FC, Jurado J, Escalona S, López A, Díaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del servicio oncológico hospitalario IVSS. Rev Venezol Oncol. 2019;31(1):16-23.
4. Perkin, RB, Guido RS, Castle PE, Chelmsow D, Einstein MH, García F, et al. Directrices de consenso de gestión basada en riesgos de la ASCCP de 2019

NUEVAS GUÍAS PARA LA PESQUISA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

- para las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y los precursores del cáncer. *Rev Enfermed Tracto Genital Inferior*. 2020;24(2):102.
5. Herrera YA, Piña-Sánchez P. Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino. *Rev Méd Inst Mex Seg Soc*. 2015;53(6):670-677.
 6. Toro-Montoya AI, Tapia-Vela LJTV. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Med Lab* 2021;25(2):467-483.
 7. Okunade K S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-608.
 8. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. Un estudio de la historia natural del VPH de tipo específico y las implicaciones para los programas contemporáneos de detección del cáncer de cuello uterino. *E Clin Med*. 2020;22:100293.
 9. Hernández D. Biología del Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer. *Rev Venezol Oncol*. 2017;29(4):295-303.
 10. Nogueira-Rodrigues A. HPV vaccination in Latin America: Global challenges and feasible solutions. *Am Soc Clin Oncol Educat Book*. 2019;39:e45-e52.
 11. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):308-317.

Cáncer de cuello uterino: importancia de la nueva estadificación FIGO

Uterine cervix cancer: Importance of the new FIGO staging

Ernesto Lara Velásquez¹, Franco Calderaro Di Ruggiero², Sunangela Escalona Bonilla³

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino representa a nivel mundial la cuarta causa de cáncer en la población femenina, presentándose el mayor porcentaje de los casos en países de bajos ingresos, ocupando en Venezuela la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer. Por ello un adecuado sistema de estadificación que permita conocer la extensión de la enfermedad, establecer pronóstico y tratamiento, es fundamental. En el 2018 la FIGO publicó su nueva estadificación para esta patología, teniendo como principales cambios con respecto a la anterior: Permitir el uso de cualquier modalidad de imagen y/o hallazgos patológicos para asignar el estadio, modificación de los hallazgos microscópicos y las designaciones de tamaño en el estadio I y la inclusión

de la evaluación del estatus ganglionar pélvico y paraaórtico. Demostrando que la estadificación es un proceso continuo que responde a los avances en el conocimiento de la patología, por lo cual es de relevante importancia conocer la nueva modificación propuesta por la FIGO.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, FIGO, estadio, pronóstico, tratamiento.

SUMMARY

Cervical cancer represents worldwide the fourth cause of cancer in the female population, presenting the highest percentage of cases in low-income countries, occupying in Venezuela the second cause of incidence and mortality from cancer in women. Therefore, an adequate system of staging that allows to know the extension of the disease, establish prediction and

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.7>

ORCID: 0000-0001-5045-0120¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0002-5658-9198³

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Caracas, Venezuela.

¹Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto del Servicio de Ginecología, Hospital Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

²Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH - IVSS, Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

³Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, egresada del Servicio Oncológico Hospitalario (IVSS), Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Ernesto Lara. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairat, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0424-842.53.20.

E-mail: ernestolarav@gmail.com

treatment, is fundamental. In 2018, the FIGO published its new staging for this pathology, having as main changes with respect to the previous one: allowing the use of any imaging modality and/or pathological findings to assign the stadium, modification of microscopic findings, and designations of Size in a stadium I and the inclusion of the evaluation of pelvic and paraaortic lymph node status. Demonstrating that staging is a continuous process that responds to advances in the knowledge of pathology, for which it is relevant to know the new modification proposed by FIGO.

Keywords: *Cervical cancer, FIGO, stadium, prognosis, treatment.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino representa la cuarta causa más frecuente de cáncer en las mujeres a nivel mundial y la segunda en países de bajos ingresos. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer, con una incidencia de 604 127 nuevos casos y 341 831 defunciones anualmente en el mundo entero (1). Se presenta en más del 85 % de los casos en países en vía de desarrollo (2). En EE.UU un estimado de 14 480 nuevos casos serán diagnosticados en 2021, y 4 250 mujeres morirán por esta enfermedad (3). En Venezuela ocupa la segunda causa de incidencia y mortalidad con 3 709 nuevos casos y 2 129 muertes (4).

La extensión o el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico es un factor clave que define el pronóstico y es un elemento crítico para determinar el tratamiento apropiado. Además, es necesaria una estadificación precisa para evaluar los resultados de los tratamientos y los ensayos clínicos, para facilitar el intercambio y la comparación de información entre los centros de tratamiento y para servir como base para la investigación del cáncer (5).

Anteriormente, la estadificación del cáncer de cuello uterino propuesta por la FIGO en 2009, se basaba principalmente en el examen clínico con la adición de ciertos procedimientos que fueron permitidos para cambiar el estadio. Posteriormente el comité de ginecología oncológica determinó que, la clasificación necesitaba revisión para mantener la unanimidad en todo el mundo,

mejorar su utilidad y aplicabilidad, estableciendo que la evaluación por imágenes y patológica de la pelvis, así como de los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, debían incorporarse formalmente en la estadificación del cáncer de cuello uterino, al tiempo que se le da al médico la flexibilidad de usarlo de acuerdo con los recursos disponibles, publicando la FIGO en 2018 un nuevo sistema de estadificación (2,6).

La estadificación del cáncer es un proceso en evolución que responde a los avances en la tecnología, nueva información sobre factores pronósticos y datos de resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer, por lo cual el motivo de la presente revisión consiste en precisar la importancia del nuevo sistema de estadificación propuesto por la FIGO para el cáncer de cuello uterino.

Evolución

Las reglas para clasificar y estadificar los tumores malignos del tracto genital femenino adoptadas por la FIGO, se originaron en el trabajo realizado por la subcomisión radiológica, de la comisión de cáncer, de la Organización de salud de la liga de naciones. En 1928, la subcomisión radiológica asigna la tarea de explorar la posibilidad de producir información estadística uniforme sobre los resultados de métodos de tratamiento radioterapéuticos para el cáncer de cuello uterino (7,8). Este objetivo que sería logrado si varias instituciones produjeran información estadística recolectada en una forma consistente para el análisis y evaluación, subrayando la necesidad absoluta de un método uniforme para describir la extensión de la enfermedad (9,10). Esto llevó a un sistema de clasificación internacional por grupos para pacientes con cáncer de cuello uterino, basado en el examen clínico y en la extensión anatómica. Esta clasificación por estadios fue designada imitando la historia natural de la enfermedad, es decir, representando en los diferentes estadios, el crecimiento progresivo del tumor.

Tales recomendaciones fueron publicadas en 1929, y se hizo conocida como clasificación de la liga de naciones para el cáncer de cuello uterino, recomendándose en 1934, que una publicación en forma de reporte médico, debería

ser emitida anualmente, analizando los resultados de tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino, estimado después de una observación de no más de 5 años, siendo publicado con el nombre de “Anual Report” por la organización de salud de la liga de naciones, y es para 1958 cuando la FIGO asume de la publicación del Anual Report (11) modificándose gradualmente en los años sucesivos el sistema de estadificación del cáncer de cuello uterino y de los diferentes cánceres ginecológicos, conforme avanzan el conocimiento científico y las investigaciones en el campo de la oncología.

Nueva estadificación FIGO

El cáncer de cuello uterino se propaga por extensión directa a los parametrios, la vagina, el útero y los órganos adyacentes, es decir, la vejiga y el recto. También se disemina a lo largo de los canales linfáticos, a los ganglios linfáticos regionales, a saber, obturador, ilíaco externo e ilíaco interno, y de allí a los ganglios ilíacos comunes y paraaórticos. La metástasis lejana a los pulmones, el hígado y hueso por la vía hematológica, es un fenómeno tardío (6).

Anteriormente, la estadificación FIGO se basaba principalmente en el examen clínico con la adición de ciertos procedimientos que fueron permitidos por la FIGO para cambiar la estadificación. Para el año 2016 comenzó un proceso de análisis de la revisión bajo el liderazgo de la Profesora Neerja Bhatla, presidente del Comité de Oncología Ginecológica, de la FIGO, estableciendo las siguientes enmiendas en la estadificación del carcinoma de cuello uterino en el año 2018 (2):

1. Permitir el uso de cualquier modalidad de imagen y/o hallazgos patológicos para asignar el estadio.
2. En el estadio I, enmiendas a los hallazgos patológicos microscópicos y a las designaciones de tamaño, lo que permite el uso de imágenes y/o evaluación patológica del tamaño del tumor cervical.
3. En el estadio II, permitiendo el uso de imágenes y/o evaluación patológica del tamaño y la extensión del tumor cervical.
4. Del estadio I al III, que permite la evaluación

de los ganglios linfáticos retroperitoneales mediante imágenes y/o hallazgos patológicos y, si se consideran metastásicos, el caso se designa como un estadio IIIC (con notación del método utilizado para la asignación del estadio).

5. No hay recomendaciones para estudios de rutina, que se deben decidir sobre la base de los hallazgos clínicos y el estándar de atención.

Estadio I

El carcinoma está estrictamente confinado al cuello uterino.

- **IA:** carcinoma que puede ser diagnosticado solo por microscopía con una invasión profunda medida <5.0 mm (la participación de espacios linfovascuales no cambia el estadio). **IA1:** Invasión estromal $<3,0$ mm en profundidad. **IA2:** Invasión estromal ≥ 3.0 mm y <5.0 mm en profundidad (6).
- **IB:** carcinoma con invasión ≥ 5.0 mm de profundidad, limitado al cuello uterino. **IB1:** carcinoma con invasión $\geq 5,0$ mm de Profundidad y $<2,0$ cm en su mayor dimensión. **IB2:** carcinoma $\geq 2,0$ cm y $< 4,0$ cm en su mayor dimensión. **IB3:** carcinoma $\geq 4,0$ cm en mayor dimensión. (6)

En el estadio IA, la extensión lateral de la lesión ya no se toma en cuenta. En el estadio IB, se ha introducido un punto de corte adicional de 2,0 cm, basado en datos oncológicos de las cirugías preservadoras de fertilidad, incluida la conización en la etapa IA y la traquelectomía radical en la etapa temprana IB (2). Plante y col. (2011), en una revisión de 125 pacientes con cáncer de cuello uterino con lesiones <4 cm sometidas a traquelectomía radical, determinaron que este es un procedimiento oncológicamente seguro en estas pacientes bien seleccionadas, asociándose lesiones > 2 cm con mayor riesgo de recurrencia (12). Igualmente, Bentivegna y col. (2016), encontraron que en Tumores > 2 cm la traquelectomía radical presentaba un elevado riesgo de recurrencia (13). Coincidiendo con diferentes autores quienes demostraron tasas de recurrencia significativamente más

bajas en pacientes cuyo tumor mide < 2 cm en comparación con aquellos que miden entre 2 y 4 cm en su dimensión más grande (14-22).

Estadio II

El carcinoma invade más allá del útero, pero no al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.

- **IIA:** Compromiso limitado a los dos tercios superiores de la vagina sin compromiso parametrial. **IIA1:** carcinoma <4,0 cm en mayor dimensión. **IIA2:** carcinoma ≥4,0 cm en mayor dimensión (6).
- **IIB:** con invasión parametrial, sin llegar a la pared pélvica (6).

En el estadio II, el tamaño de la lesión se puede medir clínicamente, en imágenes o patología, como en el estadio I. También cualquier paciente con ganglios linfáticos positivos de inmediato aumenta el estadio a IIIC (2).

Estadio III

El carcinoma implica el tercio inferior de la vagina y/o se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o falló de la función renal y/o implica los ganglios linfáticos pélvicos y/o para aórticos (6).

- **IIIA:** El carcinoma compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica (6).
- **IIIB:** Extensión a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón que no funciona (6).
- **IIIC:** Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o para aórticos, independientemente del tamaño y la extensión del tumor (con las notaciones de R y P). **IIIC1:** Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos solamente. **IIIC2:** Metástasis a ganglios linfáticos para aórticos (6).

La presencia de metástasis de ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos asigna el caso al estadio IIIC, independientemente de los otros hallazgos, ya que tienen una supervivencia más pobre en comparación con aquellos que no tienen

metástasis de ganglios linfáticos (23-25). Se debe colocar la notación de 'R' o 'P' dependiendo de si la determinación del compromiso ganglionar se asignó basado en estudios de imágenes o evaluación patológica, respectivamente. La presencia de micro metástasis en ganglios linfáticos se considera estadio IIIC, en cambio la presencia de células tumorales aisladas no cambia el estadio, pero su presencia debe ser reportada (26).

Estadio IV

El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis o ha involucrado (demostrado en biopsia) la mucosa de la vejiga o recto (6).

- **IVA:** propagación a órganos adyacentes.
- **IVB:** propagación a órganos distantes.

Este estadio permanece sin modificaciones.

CONCLUSIONES

La estadificación del cáncer de cuello uterino es especialmente un factor clave en la definición del pronóstico y un elemento fundamental para determinar el tratamiento, resaltando que es un proceso continuo, sujeto a cambios conforme avanza el conocimiento de esta patología, por lo cual es de relevante importancia conocer la nueva modificación propuesta por la FIGO para el cáncer de cuello uterino.

REFERENCIAS

1. Global Observatory of Cancer-GLOBOCAN. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2020. [Internet] [Consulta: 05/09/21] <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>.
2. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int Gyneacol Obstet. 2019;145:129-135.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71:7-33.
4. Global Observatory of Cancer-GLOBOCAN. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2020. [Internet] [Consulta: 05/09/21]. <https://gco.iarc>.

- fr/today/data/factsheets/populations/862-venezuela-bolivarian-republic-of-fact-sheets.pdf.
5. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. Purposes and principles of cancer staging. In: Compton C, Byrd D, Garcia-Aguilar J, Kurtzman S, Olawaiye A, Washington M, editors. *AJCC Cancer Staging Atlas*. New York, NY: Springer; 2012.p.3-22. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-2080-4_1
 6. Bhatla N, Aoki D, Sharma D, et al. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):22-36.
 7. Petterson F. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. FIGO; 1988. Twentieth volume.
 8. Petterson F. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. FIGO; 1995. Twenty - second volume.
 9. Benedet JL. History of the Annual Report. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95:1-2.
 10. Gospodarowicz MK, Benedet L, Hutter RV, Fleming I, Henson DE, Sobin LH. History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev Control*. 1998;2:262-268.
 11. Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L, Creasman, WT. History of the FIGO cancer staging system. *Inter J Gynecol Obstet*. 2008;101(2):205-210.
 12. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: An update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):290-297.
 13. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: A systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016;106:1195-1211.
 14. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early-stage cervical cancer: Is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011;120:321-325.
 15. Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim JH, Kim YM, et al. Long- term outcomes after fertility - sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early – stage cervical cancer: An Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol*. 2014;110:252-257.
 16. Ramírez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low - risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*. 2014;132:254-259.
 17. Hauerberg L, Høgdall C, Loft A, Ottosen C, Bjoern SF, Mosgaard BJ, et al. Vaginal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. Results of the Danish National Single Center Strategy. *Gynecol Oncol*. 2015;138:304-310.
 18. Slama J, Cerny A, Dusek L, Fischerova D, Zikan M, Kocian R, et al. Results of less radical fertility -sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5 years of experience. *Gynecol Oncol*. 2016;142:401-404.
 19. Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy: A valuable fertility – preserving option in early – stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:1021-1027.
 20. Póka R, Molnár S, Daragó P, Lukács J, Lampé R, Krasznai Z, et al. Intention – to -treat analysis of radical trachelectomy for early- stage cervical cancer with special reference to oncologic failures: Single-institutional experience in Hungary. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:1438-1445.
 21. Tomao F, Maruccio M, Preti EP, Boveri S, Ricciardi E, Zanagnolo V, et al. Conization in early-stage cervical cancer: Pattern of recurrence in a 10- year single – institution experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:1001-1008.
 22. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility- sparing treatment of cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:46580-46592.
 23. Martimbeau PW, Kjorstad KE, Iversen T. Stage IB carcinoma of the cervix, the Norwegian Radium hospital. II. Results when pelvic nodes are involved. *Obstet Gynecol*. 1982;60:215-218.
 24. Stehman FB, Bundy BN, Di Saia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy: I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1991;67:2776-2785.
 25. Cheng X, Cai S, Li Z, Tang M, Xue M, Zang R. The prognosis of women with stage IB1- IIB node- positive cervical carcinoma after radical surgery. *World J Surgical Oncol*. 2004;2:47.
 26. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” [*Int J Gynecol Obstet* 2019;145:129-135]. *Intern J Gynecol Obstet*. 2019;147(2):279-280.

Carcinoma de glándula de Bartholin: una entidad poco frecuente. reporte de un caso

Bartholin gland carcinoma: A rare entity. report of a case

Ernesto Lara Velásquez^{1*}, Franco Calderaro di Ruggiero^{2**}, Johatson Freytez^{3***}, Viviana García^{4***}, Carmen Silva^{5****}, Lorenzo J Calderaro Fernández^{6*****}

RESUMEN

El carcinoma de glándula de Bartholin, es una forma poco común de cáncer de vulva, representando aproximadamente el 5 % de la patología maligna vulvar. Se describe el caso de una paciente de 50 años, quien consulta por presentar tumoración vulvar no dolorosa en labio mayor derecho, cuyo resultado de biopsia reportó: carcinoma adenoescamoso moderadamente diferenciado de glándula de Bartholin. Luego de realizar los estudios de extensión, es llevada a mesa operatoria, realizándose escisión local radical de la lesión, más linfadenectomía inguinofemoral bilateral, con evolución posoperatoria favorable, e indicándose tratamiento adyuvante con radioterapia

externa. Esta entidad es una patología poco frecuente, cuyo diagnóstico a menudo se retrasa debido a la ausencia de síntomas específicos y confusión con un quiste de Bartholin benigno, por lo que es necesario considerarla dentro de las diferentes lesiones que pueden presentarse en la vulva, a fin de evitar diagnósticos erróneos y realizar detección temprana.

Palabras clave: Carcinoma de glándula de Bartholin, cáncer de vulva, glándula de Bartholin.

SUMMARY

Bartholin's gland carcinoma is a rare form of vulvar cancer, representing approximately 5 % of vulvar malignancy. We describe the case of a 50-year-old patient who consulted for presenting a non-painful

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.8>

ORCID: 0000-0001-5045-0120¹
ORCID: 0000-0002-7101-8481²
ORCID: 0000-0002-6643-3146³
ORCID: 0000-0003-4418-8327⁴
ORCID: 0000-0003-3333-0973⁵
ORCID: 0000-0001-5700-7500⁶

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario (SOH). Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021
Aceptado: 8 de septiembre 2021

*Ginecólogo Oncólogo, Adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.

**Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Jefe de Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

***Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

****Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica, SOH – IVSS, Caracas, Venezuela.

*****Estudiante de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Ernesto Lara. Hospital Dr. Domingo Luciani, final Av. Río de Janeiro, Sector el Llanito, Caracas, Venezuela. Tel: 0424-842.53.20. E-mail: ernestolarav@gmail.com

vulvar tumor on the right lip, whose biopsy result reported: moderately differentiated adenosquamous carcinoma of the Bartholin gland. After carrying out the extension studies, she is taken to the operating table, performing radical local excision of the lesion, plus bilateral inguino-femoral lymphadenectomy, with a favorable postoperative evolution, and adjuvant treatment with external radiotherapy is indicated. This entity is a rare pathology, whose diagnosis is often delayed due to the absence of specific symptoms and confusion with a benign Bartholin cyst, so it is necessary to consider it within the different lesions that can occur on the vulva, to avoid misdiagnosis and early detection.

Keywords: *Bartholin's gland carcinoma, vulvar cancer, Bartholin's gland.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva es poco común y representa solo del 2 % al 5 % de las neoplasias malignas ginecológicas, con una incidencia de 45 240 nuevos casos y mortalidad de 17 427 defunciones, en el 2020 (1,2). Dentro de la patología maligna de la vulva, el carcinoma primario de la glándula de Bartholin (CGB) es extremadamente raro y representa menos del 5 % de todos los carcinomas de vulva (3).

Los criterios para el diagnóstico de CGB, fueron descritos originalmente por Honan en 1897 y posteriormente revisados por Chamlian y Taylor, para incluir: 1) el tumor que afecta el área de la glándula de Bartholin, es histológicamente compatible con el origen de la glándula de Bartholin; 2) en el estudio histológico, se encuentran áreas de aparente transición de elementos normales a neoplásicos; y 3) no hay evidencia de tumor primario en otra parte (4). Los adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas representan cada uno aproximadamente el 40 % de los CGB, constituyendo los tipos histológicos más frecuentes (5-8).

El CGB suele ocurrir en mujeres posmenopáusicas, pero a una edad más temprana, en comparación con los carcinomas vulvares no relacionados con la glándula de Bartholin, y la presentación suele ser tardía, ya que las lesiones se encuentran en la profundidad de la vulva y, a menudo, se diagnostican erróneamente como un

absceso o quiste de la glándula de Bartholin (3).

En vista de lo inusual que resulta la patología maligna de esta glándula, se reporta a continuación un caso de carcinoma adenoescamoso de glándula de Bartholin, tratado en el servicio de Ginecología del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS.

Caso Clínico

Paciente de 50 años, sin antecedentes patológicos, quien refiere aumento de volumen en labio mayor derecho de la vulva, de 7 meses de evolución, motivo por el cual acude a Ginecólogo en centro foráneo, quien indica antibioticoterapia. Posteriormente por persistir la sintomatología, se realiza ultrasonido de partes blandas, evidenciando Lesión de Ocupación de Espacio (LOE), que se extiende a la región glútea ipsilateral, por lo que se realizó biopsia incisional de glándula de Bartholin, que reportó: carcinoma adenoescamoso moderadamente diferenciado, motivo por el cual es referida a nuestro Servicio. Al examen físico, ambas regiones inguinofemorales sin adenopatías palpables, región vulvar con aumento de volumen en labio mayor derecho de aproximadamente 10 cm, de consistencia blanda, móvil que respeta la piel e impresiona extenderse hacia pared ipsilateral de vagina, sin compromiso de la mucosa, cuello uterino sin lesiones, así como el resto del examen.

El Ultrasonido ginecológico sin alteraciones. Tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis con doble contraste, se evidencia lesión hipodensa bien delimitada, subyacente en región vulvar derecha, de 10 x 7 cm.

En vista de hallazgos, se plantea realización de escisión local radical más linfadenectomía inguinofemoral bilateral. Realizándose el procedimiento quirúrgico propuesto, sin complicaciones. La paciente evoluciona satisfactoriamente egresando a las 48 horas posteriores a la cirugía.

El resultado de la biopsia definitiva posoperatoria reportó: Carcinoma adenoescamoso moderadamente diferenciado, con sustitución tumoral total de la glándula de Bartholin, con áreas de transición focal, tamaño tumoral: 10 x 7,5 x 7 cm, bordes de resección sin presencia de tumor. Ganglios linfáticos inguinofemorales

derechos e izquierdos en número de 12 y 10 respectivamente, libres de neoplasia. Se concluye con diagnóstico de: Carcinoma adenoescamoso de vulva moderadamente diferenciado estadio IB, indicándose tratamiento adyuvante con radioterapia externa.

DISCUSIÓN

El CGB es una forma poco común de cáncer de vulva, que representa del 2 % al 8 % de todas las lesiones vulvares malignas (3,4,9-11). La edad promedio en el momento de la presentación del CGB es de 50 años (7) al igual que en el presente caso. Similarmente Cardosi y col. (6) reportan una edad promedio de 56 años y Bahlwal y col. (3) de 57 años.

En cuanto al tipo histológico, los adenocarcinomas y carcinomas de células escamosas representan cada uno aproximadamente el 40 % de los CGB, el 15 % son carcinomas adenoides quísticos, y los carcinomas adenoescamosos el 5 % (5-8). Sin embargo, Bahlwal y col. (3), destacan que hasta 88 % de los casos que se presentan, se corresponden a carcinomas de células escamosas. En el presente caso el tipo histológico diagnosticado fue carcinoma adenoescamoso.

Cardosi y col. (6), determinaron que en el 64 % de las pacientes, se presenta como una masa indolora, y la duración de los síntomas osciló entre 3 semanas y más de 17 meses, de manera semejante en el presente caso, donde el síntoma que se presentó fue la masa indolora y el tiempo de evolución fue de 7 meses, lo que retrasó el diagnóstico, debido a la ausencia de síntomas específicos y un posible diagnóstico erróneo como un absceso de la glándula de Bartholin.

DiSaia y Creasman, sugieren que los aumentos de tamaño en el área de Bartholin en mujeres posmenopáusicas, deben considerarse malignos hasta que se demuestre lo contrario (12). Por otro lado, Visco y Del Priore informaron que una masa a nivel de la glándula de Bartholin en esta población de pacientes, rara vez es una neoplasia maligna (13).

Los criterios para diagnosticar CGB, han demostrado ser demasiado específicos y

pueden conducir a un diagnóstico incorrecto en casos con reemplazo tumoral completo de la glándula. El error de muestreo puede resultar en la imposibilidad de encontrar una transición maligna. Copeland y col. (11), destacan que tales tumores sin transición de benigno a maligno representan probables carcinomas de la glándula de Bartholin. En el presente caso se observó sustitución tumoral total de la glándula de Bartholin, con áreas de transición focal. Cardosi y col. (6), encontraron transición en el 40 % de las pacientes, lo cual es similar a lo reportado por Copeland y col. (11).

Dada la rareza de esta patología y la falta de ensayos prospectivos, actualmente no existe un consenso sobre las recomendaciones de tratamiento para la CGB. Sin embargo, el consenso general para el tratamiento del cáncer de vulva es la escisión local radical con linfadenectomía inguinofemoral o biopsia de ganglio linfático centinela. Dado que el CGB es un tumor vulvar medial y profundo, la estadificación suele incluir la evaluación de los ganglios de forma bilateral. Asimismo se recomienda la obtención de imágenes preoperatorias para evaluar la resecabilidad, específicamente en relación con la preservación de la función de la vejiga, el intestino y la uretra (3).

Copeland y col. (11), evaluaron retrospectivamente 36 pacientes diagnosticados con CGB desde 1954 hasta 1983, en el MD Anderson Cancer Center, observando que el 47 % de las pacientes, tenían compromiso ganglionar en el momento del diagnóstico. Algo similar a Bahwal y col., quienes reportan 42 % de compromiso ganglionar en pacientes con CGB. Cardosi y col., informaron que 58,3 % de las pacientes con CGB, tenían enfermedad en estadio III/IV, y la mayoría recibió radiación o quimioterapia adyuvante. En el presente caso, no se determinó compromiso de los ganglios linfáticos, y se concluyó como un estadio IB, por lo que se indicó solo radioterapia externa adyuvante.

En cuanto al pronóstico, Copeland y col. (11), reportan una sobrevida global en 5 años de 84 %, similar a lo reportado por Leuchter y col. (7), quienes informaron una sobrevida global de 71 %, superior a lo encontrado por Cardosi y col. (6) y Wheelock y col. (8), quienes informaron resultados de 66,7 % y 56 % respectivamente.

Resulta difícil comparar la sobrevida en los reportes de CGB, debido a que son series publicadas con escaso número de pacientes, y el uso de la radioterapia adyuvante es variable.

CONCLUSIÓN

El CGB es una forma poco común de cáncer de vulva, cuyo diagnóstico a menudo se retrasa debido a la ausencia de síntomas específicos y confusión con un quiste de Bartholin benigno, por lo que es necesario considerar esta entidad dentro de las diferentes lesiones que pueden presentarse en la vulva, a fin de evitar diagnósticos erróneos y realizar detección temprana.

REFERENCIAS

1. L, Cuello M. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(2):4-13.
2. Global Observatory of Cancer-GLOBOCAN. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2020. [Internet] [Consulta: 15/07/21] <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/21-Vulva-fact-sheet.pdf>.
3. Bhalwal AB, Nick AM, dos Reis R, Munsell MF, Ramalingam P, Pontremoli Salcedo M, et al. Carcinoma of Bartholin gland a review of 33 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:785-789.
4. Chamlian DL, Taylor HB. Primary carcinoma of Bartholin's gland. A report of 24 patients. *Obstet Gynecol.* 1972;39(4):489-494.
5. Balat O, Edwards CL, Delclos L. Advanced primary carcinoma of the Bartholin gland: report of 18 patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22:46-49.
6. Cardosi RJ, Speights A, Fiorica JV, Grendys EC Jr., Hakam A, Hoffman MS. Bartholin's gland carcinoma: A 15-year experience. *Gynecol Oncol.* 2001;82: 247-251.
7. Leuchter RS, Hacker NF, Voet RL, Berek JS, Townsend DE, Lagasse LD. Primary carcinoma of the Bartholin gland: A report of 14 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1982;60:361-368.
8. Wheelock JB, Goplerud DR, Dunn LJ, Oates JF. III Primary carcinoma of the Bartholin gland: A report of ten cases. *Obstet Gynecol.* 1984;63:820-824.
9. Dodson MG, O'Leary JA, Averette HE. Primary carcinoma of Bartholin's gland. *Obstet Gynecol.* 1970;35:578-584.
10. Masterson JG, Goss AS. Carcinoma of Bartholin gland: Review of the literature and report of a new case in an elderly patient treated by radical operation. *Am J Obstet Gynecol.* 1955;69:1323-1332.
11. Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM, McGuffee VB, Abdul-Karim F, Rutledge FN. Bartholin gland cancer. *Obstet Gynecol.* 1986;67:794-801.
12. DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cancer of the vulva. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical gynecologic oncology*, St. Louis, MO: Mosby; 1997:228.
13. Visco AG, Del Priore G. Postmenopausal Bartholin gland involvement: A hospital-based cancer risk assessment. *Obstet Gynecol.* 1996;87:286-290.

CARCINOMA DE GLÁNDULA DE BARTHOLIN

ANEXOS



Figura 1. Delimitación de lesión tumoral al momento de la evaluación inicial.



Figura 2. Escisión local radical del carcinoma adenoescamoso de glándula de Bartholin.



Figura 3. Espécimen de carcinoma adenoescamoso de glándula de Bartholin.



Figura 4. Posoperatorio tardío. A los 14 días posterior a la cirugía.

Ooforectomías radicales y cáncer de ovario avanzado. Experiencia del servicio oncológico hospitalario – IVSS

Radical oophorectomies and advanced ovarian cancer. Experience of the hospital oncological service – IVSS

Franco Calderaro Di Ruggiero^{1*}, Johatson Freytez^{2**}, Viviana García^{3**}, Ernesto Lara Velásquez^{4***},
Lorenzo J Calderaro Fernández^{5****}

RESUMEN

El tratamiento estándar en el cáncer de ovario avanzado es la cirugía citorrreductora en combinación con quimioterapia a base de platinos, siendo el objetivo principal de la cirugía, reseca toda enfermedad macroscópica visible, lo que se traduce a un aumento de la supervivencia global en comparación con la citorreducción subóptima (enfermedad visible). En contraste, cuando la cirugía citorrreductora primaria no es factible (estatus performance > 2, enfermedad en abdomen superior irreseccable), se recomienda la administración de quimioterapia neoadyuvante 3 a 4

ciclos a base de platinos y taxanos, con el propósito de disminuir carga tumoral y posteriormente cirugía de intervalo. La ooforectomía radical es una técnica que ayuda a alcanzar el objetivo de la citorreducción óptima, con una tasa de complicaciones intra y posoperatorias aceptables. Los ginecólogos oncológicos cuentan con la formación necesaria, para realizar esta cirugía, que, junto a un equipo multidisciplinario y una adecuada individualización de los casos, consiguen el mejor beneficio y la menor morbilidad para las pacientes.

Palabras clave: *Cáncer de ovario avanzado, ooforectomías radicales.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.9>

ORCID: 0000-0002-7101-8481¹
ORCID: 0000-0002-6643-3146²
ORCID: 0000-0003-4418-8327³
ORCID: 0000-0001-5045-0120⁴
ORCID: 0000-0001-5700-7500⁵

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

*Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los

Recibido: 4 de septiembre 2021
Aceptado: 8 de septiembre 2021

Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

**Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

***Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital Dr. Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

****Estudiante de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Sc Franco Calderaro Di Ruggiero. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairat, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0414-262.00.56.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

SUMMARY

The standard treatment in advanced ovarian cancer, is cytoreductive surgery in combination with platinum-based chemotherapy, the main objective of surgery being to resect all visible macroscopic disease, which translates into an increase in overall survival when compared to suboptimal cytoreduction. In contrast, when primary cytoreductive surgery is not feasible (performance status > 2, unresectable upper abdominal disease), the administration of 3 to 4 cycles neoadjuvant chemotherapy containing platinum's and taxanes is recommended, to reduce tumor burden and subsequently interval debulking surgery. Radical oophorectomy has been described to achieve the goal of optimal debulking, with an acceptable intra- and postoperative complication rate. Gynecologist oncologists have the necessary training to perform this surgery, which together with a multidisciplinary team and adequate individualization of the cases, achieve the best benefit and the least morbidity for the patients.

Keywords: *Advanced ovarian cancer, radical oophorectomy.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario continúa siendo el cáncer ginecológico con mayor mortalidad en países con altos ingresos. En el 2020 se estimaron 21 750 nuevos casos, con 13 940 muertes, en Estados Unidos (1). La mayoría de los casos se presenta en estadio avanzado de la enfermedad, con una tasa de recurrencia a los 5 años del 70 % (2,3). Al momento del diagnóstico solo el 30 % de los casos serán completamente resecaos. El tratamiento estándar en el cáncer de ovario avanzado (COA) es la cirugía citoreductora, en combinación con quimioterapia a base de platinos, siendo el objetivo principal de la cirugía, resecao toda enfermedad macroscópica visible, lo que se traduce a un aumento de la supervivencia global cuando se compara con citoreducción subóptima (enfermedad visible) (4-6). Aunque la cirugía citoreductora primaria a menudo representa desafíos para el equipo de cirujanos y demanda una amplia gama de habilidades quirúrgicas, también se ha asociado a incremento de la morbilidad y mortalidad perioperatoria (4). En contraste, cuando la cirugía citoreductora primaria no es factible debido a estatus performance > 2, enfermedad en abdomen superior irresecao, se

recomienda la administración de quimioterapia neoadyuvante 3 a 4 ciclos a base de platinos y taxanos, con el propósito de disminuir carga tumoral y posteriormente realizar cirugía de intervalo (4-7). Aunque la evidencia científica demuestra que los dos escenarios son factibles, existen casos donde el objetivo primario de la cirugía, que es la resección de toda enfermedad macroscópica visible (cirugía óptima), solo es alcanzado con la resección adicional del útero, recto y/o vejiga, en conjunto al peritoneo pélvico adyacente (8,9).

OOFORECTOMÍA RADICAL DESDE HUDSON HASTA LA ACTUALIDAD

En 1968, Hudson (10), describe en Londres por primera vez la ooforectomía radical como procedimiento quirúrgico para la resección del cáncer de ovario avanzado. Este concepto aplicaba para la resección de lesiones adheridas a la pelvis, con el peritoneo pélvico completamente incluido, compromiso inicial del omento, y ausencia de enfermedad diseminada hacia ganglios paraaórticos. Los pasos principales incluyeron diseccar el espacio pre sacro para movilizar el recto y diseccar la vejiga del tercio superior de la vagina, permitiendo que la misma pudiera ser liberada para lograr posteriormente entrar en el espacio recto vaginal. El tumor de ovario con el peritoneo del fondo de saco de Douglas y el peritoneo de la vejiga, podrían ser removidos de ser necesario (11). Posteriormente en 1973, Hudson y Chir (12), reportaron en 25 mujeres de las cuales 23 tenían cáncer de ovario, la experiencia con ooforectomías radicales entre 1965 y 1972, donde se realizó la resección de órganos pélvicos no ginecológicos como el recto, vejiga, uréteres, intestino delgado, apéndice, los cuales podrían requerir procedimientos quirúrgicos (resección y anastomosis). Se describieron tres rectosigmoides anastomosis, así como una colostomía del sigmoides, las complicaciones reportadas fueron: dos fístulas rectovaginales y una muerte por hemorragia cuatro semanas después de la cirugía. 20 mujeres recibieron quimioterapia posoperatoria y 7 recibieron radioterapia. Para el momento de la publicación de su reporte, 16 pacientes continuaban con vida.

La ooforectomía radical, es una técnica que ayuda a alcanzar el objetivo de la citorreducción completa (óptima), y al mismo tiempo que minimiza el sangrado, con una tasa de complicaciones intra y posoperatorias manejables (9,13,14). Aunque los principios básicos del procedimiento siguen siendo los mismos, las técnicas quirúrgicas, los instrumentos quirúrgicos y el cuidado postoperatorio, han cambiado durante los últimos años (15). En el 2003, Bristow y col. (15) describieron un estudio con la finalidad de mostrar la factibilidad, morbilidad asociada y la eficacia de la ooforectomía radical, más anastomosis primaria colorrectal con autosuturadoras, como parte del tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario localmente avanzado. Dentro de su publicación realizan la descripción de un sistema de clasificación de las ooforectomías radicales que consistieron en:

Tipo I: histerectomía radical modificada retrógrada, con resección en bloque del anexo, fondo de saco posterior y peritoneo pélvico adyacente. El procedimiento puede incluir exéresis del peritoneo, serosa o ambos de la cara anterior del colon sigmoides o una resección limitada en forma de cuña segmentaria de espesor completo, de la pared anterior sigmoides, con cierre primario.

Tipo II: incluye lo anteriormente descrito, combinado con resección en bloque del rectosigmoides, con peritonectomía pélvica parietal completa.

Tipo III: descrita como una extensión del tipo II, donde se incorpora una porción de la vejiga urinaria, uréter pélvico o ambos, con la resección en bloque.

En dicha publicación, se evaluaron 31 pacientes que fueron llevadas a cirugía de máximo esfuerzo primaria, con diagnóstico de cáncer de ovario estadio III o IV según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), desde octubre 1997 hasta noviembre 2001, a quienes se les practicó ooforectomía radical tipo II (n= 29) o tipo III (n=2), de acuerdo con el caso. El seguimiento fue realizado a 30 pacientes con una media de 21,7 meses, de estos, solo el

20 % (6) murieron a causa de la enfermedad, 33,3 % (10) estaban vivas con enfermedad y solo el 46,7 % (14), estaban vivas sin evidencia de enfermedad al final del seguimiento (rango de 7,2 a 57,4 meses). La supervivencia global media fue de 39,5 meses, donde 15 pacientes (48,4 %), presentaron recurrencia clínica o progresión de la enfermedad. Aunque no hubo muertes perioperatorias, 4 pacientes (12,9 %), experimentaron complicaciones severas como: tromboembolismo pulmonar, sepsis, hemorragia digestiva superior. Solo 11 pacientes (35,5 %), presentaron morbilidad posoperatoria menor como: infección de herida quirúrgica, infección del tracto urinario, íleo mayor a 7 días. Solo una paciente presentó fuga de la anastomosis al quinto día, ameritando laparotomía exploradora con colostomía. La estancia hospitalaria media fue de 11 días (rango de 4 a 23 días). Con dichos datos pudieron concluir que la ooforectomía radical es eficaz en la completa resección de la enfermedad pélvica macroscópica, y con los avances en la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios, se puede observar con una morbilidad aceptable, en contraste a esto, en pacientes con enfermedad en abdomen superior irresecable, es poco probable el beneficio significativo de una resección pélvica radical (15).

En la actualidad, en aras de sistematizar la complejidad de las ooforectomías radicales, la literatura médica más reciente nos permite en 10 pasos, describir de forma reglada los principales abordajes de la técnica quirúrgica (16), los cuales se citan a continuación:

1. Abordaje lateral:

Paso 1: Definición del territorio quirúrgico.

Paso 2: Peritonectomía lateral.

Paso 3: Desarrollo de espacios avasculares laterales, espacios pararrectal y paravesical y lateral.

Paso 4: Ligadura de la arteria uterina.

Paso 5: Desarrollo del espacio pararrectal medial.

2. Abordaje anterior:

Paso 6: Peritonectomía anterior. Disección de espacios vesico-uterino y vesico-vaginal.

Paso 7: Desarrollo del túnel ureteral.

Paso 8: Sección de parametrio anterior y lateral. Colpotomía.

Paso 9: Desarrollo del espacio rectovaginal.

3. Abordaje posterior:

Paso 10: Desarrollo del espacio presacro. Sección de recto distal y sigmoides.

En Venezuela, en el Servicio de Ginecología Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS), en una evaluación retrospectiva de 1 824 historias, registradas en el Departamento de Historias Médicas, desde enero de 2000 a diciembre de 2015, un total de 184 casos de cáncer de ovario, fueron evaluados durante estos 16 años, de los cuales el 74 %, correspondió a carcinomas epiteliales de ovario, el tipo seroso papilar representó el 59 % de los casos, de estos el 64 % eran carcinomas de alto grado, presentándose el 67 % de los casos en estadios avanzados de la enfermedad (17). Tomando en cuenta esta casuística, y siendo el SOH un centro de referencia nacional, se describe la experiencia en ooforectomías radicales y las características clinicopatológicas de las pacientes con COA, tratadas en el SGO.

MÉTODO

Se evaluó de forma ambispectiva, un total de 8 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario avanzado (estadio FIGO III o IV), las cuales fueron evaluadas para inclusión en el estudio, en el período de tiempo comprendido entre enero de 2017 y agosto de 2021. Todas las pacientes fueron evaluadas en el preoperatorio con estudios de imágenes con tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, con doble contraste para evaluar criterios de resecabilidad imagenológicos propuestos por Nelson y col. (18). De igual forma se solicitaron: marcadores tumorales como: antígeno de carbohidrato 125 (carbohydrate antigen – 125 [CA-125]), antígeno carcinoembrionario (carcinoembryonic antigen [CEA]), antígeno de carbohidrato 19-9 (carbohydrate antigen – 19-9 [CA-19-9]), según el caso, así como endoscopias

digestivas superior e inferior, como estudios de extensión. Para la solicitud de estas últimas se tomó en cuenta el índice CA-125 / CAE, donde un resultado mayor a 25, nos orienta a una patología maligna primaria de ovario, y lo contrario, si es menor a 25, nos orienta a una patología maligna de origen metastásico (19). En la mayoría de los casos se contaba con biopsia preoperatoria que confirmó la presencia de malignidad, pudiendo ser obtenida mediante punción y aspiración de líquido ascítico donde se evaluó bloque celular, y posteriormente fueron discutidos en reunión de servicio multidisciplinaria, y de acuerdo con la decisión, fueron a cirugía citorrreductora primaria o a cirugía de intervalo. En el acto operatorio mediante laparoscopia, se realizó la evaluación de criterios de resecabilidad descritos por Fagotti y col. (20). La ooforectomía radical por realizar se clasificó de acuerdo con la descripción propuesta por Bristow y col. (15), en tres tipos. Datos como síntoma al inicio de la enfermedad, edad, índice de masa corporal, estatus performance (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]), comorbilidades, tratamiento oncológico previo a la cirugía, fueron recolectados. Adicionalmente se describieron las características clinicopatológicas de las pacientes y los hallazgos intraoperatorios, así como las complicaciones posoperatorias de acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo (21). El seguimiento de todas las pacientes fue realizado desde enero de 2017 hasta agosto 2021, o reporte de fallecimiento. Se realizaron evaluaciones en el seguimiento de forma trimestral, hasta reporte de enfermedad o muerte. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico del programa SPSS Statistics v22.0.0 de IBM, compatible con Windows 7 Enterprise.

RESULTADOS

Las características clínico-patológicas de las pacientes están resumidos en el Cuadro 1. La edad promedio al diagnóstico de COA fue de 54,5 años (rango de 38-83), la mayoría de las pacientes desarrolló la enfermedad durante la postmenopausia (62,5 %).

Cuadro 1
Características clinopatológicas de pacientes con COA

Características	Promedio	Rango	
		Min	Max
Promedio de edad	54,5	38	83
IMC kg/m ²	24,67	16,4	35,7
NIVELES CA 125			
Promedio	218,45		
Media	84,7		
Rango		22,37	535,9
Estado Funcional			
0			
1	6	75 %	
2	2	25 %	
3			
ASCITIS < 500ML			
Promedio	38 %		
ASCITIS > 500ML			
Promedio	25 %		
HISTOLOGÍA			
SEROSO ALTO GRADO	5	2,5 %	
SEROSO BAJO GRADO	1	2,5 %	
MUCINOSO INFILTRATIVO	1	2,5 %	
ENDOMETRIOIDE	1	2,5 %	
GRADO TUMORAL			
G1	1	2,5 %	
G2	1	12,5 %	
G3	6	75 %	
ESTADIO FIGO			
IIB	2	25 %	
IIIA2	1	2,5 %	
IIIC	5	2,5 %	
ALBÚMINA SÉRICA			
Promedio	3,48		
Media	3,45		
Rango		2,8	4,5

La modalidad de tratamiento observada con mayor frecuencia en el 62,5 % de las pacientes, fue la citorreducción primaria, mientras que el 37,5 % restante, fue llevada a cirugía de intervalo (Figura 1).

De las pacientes llevadas a citorreducción primaria, el 80 % logró una citorreducción óptima, en contraste con el 20 % en la cual fue subóptima. Por otra parte, en el grupo de las pacientes llevadas a cirugía de intervalo (37,5 %), en el 66,6 % de estas, el resultado de la cirugía



Figura 1. Modalidad de tratamiento.

OOFORECTOMÍAS RADICALES Y CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

fue subóptima, comparada con el 33,3 %, en la cual se logró una resección óptima.

En esta serie de casos, se resalta la realización de ooforectomía radical tipo I y tipo II, (37,5 % y 62,5 %, respectivamente, no siendo realizada la ooforectomía radical tipo III. En otro orden de ideas, tanto en la cirugía de intervalo como en la citorreducción primaria, se observó un incremento en la realización de ooforectomías radicales tipo II, 66,6 % y 60 %, respectivamente, datos que son consistentes con los publicados por Bristow y col. (15), donde se muestra que, de 31 pacientes de la serie de casos evaluada, la ooforectomía radical fue realizada en 29 de las mismas.

Por otra parte, dentro de las complicaciones intraoperatorias, se observó con mayor frecuencia la pérdida hemática, las cuales fueron en 2 pacientes superior a 1 000 mL, lo que ameritó

la reposición de la volemia con cristaloides y concentrados globulares en el acto operatorio. Otra de las complicaciones relacionadas con las pérdidas hemáticas que se evidenció en una paciente, fue el shock hipovolémico moderado, el cual fue resuelto en el acto operatorio, sin secuelas posteriores.

En una de las pacientes, se produjo lesión incidental de vena iliaca común derecha, y en otra, del techo de vejiga, en ambos casos debido a la gran cantidad de adherencias y la carga tumoral presente.

En esta serie de casos se pudieron describir complicaciones posoperatorias de acuerdo con la clasificación de Clavien–Dindo (21) en solo 4 pacientes, no obstante, ninguna cursó con desenlace fatal. Los datos relacionados con las complicaciones posoperatorias se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Complicaciones postoperatorias según clasificación de Clavien – Dindo, de las pacientes sometidas a ooforectomía radical por COA

Clasificación Clavien-Dindo	Complicaciones	%
I		
II	INFECCIÓN HERIDA OPERATORIA	13 %
IIIa	EVENTRACIÓN	13 %
IIIb	NECROSIS DE OSTOMÍA POR ABSCESO EVISCERACIÓN	25 %
IVa		
IVb		
V		

DISCUSIÓN

La cirugía citorreductora primaria, seguida de quimioterapia a base de platino y taxanos, es el tratamiento estándar para la COA (22). La decisión del tipo de cirugía a realizar va a depender de la ubicación de la enfermedad, su extensión, la experiencia del cirujano y el estatus performance de las pacientes junto a sus comorbilidades. La resección completa (óptima) en la cirugía citorreductora primaria, es el factor

pronóstico más importante en el COA (23-26). La cantidad de enfermedad residual posterior a la cirugía, así como la quimiosensibilidad al platino, son factores independientes relacionados con la supervivencia (22,27). En la mayoría de las publicaciones, la enfermedad residual menor a 1 cm se relaciona con aumento en la supervivencia de las pacientes (25-27). El fundamento de la cirugía citorreductora primaria está basado en la exéresis de tumores con poca vascularización, lo que dificulta el acceso de los agentes quimioterapéuticos, aunado al hecho

de que logra eliminar las clonas tumorales que pudieran desarrollar quimiorresistencia (22).

En algunas pacientes, la presencia de enfermedad irreseccable y pobre estatus performance, las hace candidatas para iniciar quimioterapia neoadyuvante, con la finalidad de mejorar la morbilidad perioperatoria al disminuir la carga tumoral, lo que permite lograr una citorreducción óptima (22,27-29). Una de las principales desventajas de la quimioterapia neoadyuvante, es la formación posterior de fibrosis, lo que dificulta el abordaje quirúrgico pudiendo limitar la extensión de la cirugía (25). Existen estudios que han logrado identificar un subgrupo de pacientes, donde la citorreducción primaria se traduce en aumento de la morbimortalidad relacionada con la cirugía, y sus principales características son: edad mayor a 75 años, pobre estatus performance, niveles de albumina sérica < 3,0 g/dL, siendo la supervivencia global de 17 meses, lo que apoya la neoadyuvancia como la mejor estrategia terapéutica para este subgrupo de pacientes (30). Diversos estudios han demostrado que un abordaje quirúrgico particularmente agresivo, cuyo propósito se basa en erradicar radicalmente toda enfermedad macroscópica del COA, se asocia con una mejor supervivencia a pesar de la diseminación de la enfermedad (31).

Aunque la citorreducción primaria permanece como la modalidad de tratamiento estándar en el COA, la neoadyuvancia seguida de cirugía de intervalo, es una opción válida y razonable. El objetivo de ambas modalidades de tratamiento siempre se enfoca en erradicar toda enfermedad visible, en muchos casos siendo necesario para esto, la extensión de procedimientos quirúrgicos en abdomen superior y pelvis (32).

La resección del intestino grueso, principalmente en forma de la exenteración posterior, se realiza comúnmente como parte de los procedimientos radicales de la pelvis en el COA con extensión a órganos pélvicos adyacentes. Generalmente, esta es seguida de una anastomosis primaria de extremo a extremo, con o sin ileostomía de protección en asa. El cáncer de ovario es principalmente una enfermedad intraperitoneal, y cuando se realiza una exenteración posterior modificada, la anastomosis se encuentra aproximadamente a 10 cm del borde anal en el recto medio, es por

esto por lo que el riesgo de fuga anastomótica es menor, cuando se compara con anastomosis más bajas como las realizadas en cirugías para cáncer de recto. Se ha informado que el riesgo de fuga anastomótica es de alrededor del 4 %-6 % (33). Esto también se respalda, en los resultados de un gran análisis retrospectivo en mujeres con COA, donde se demuestra que, a mayor distancia entre la anastomosis y el margen anal, menor es el riesgo de fuga anastomótica (34).

Durante el tiempo del presente estudio, se hace evidente la realización de procedimientos más radicales en las pacientes que fueron llevadas a citorreducción primaria, comparadas con las pacientes cuya modalidad de tratamiento consistió en cirugía de intervalo. Aunque se evidencia tasas de resección óptima similares, existe discreta tendencia a mejores resultados en pacientes cuya modalidad de tratamiento fue la citorreducción primaria. En la evaluación del sitio de la enfermedad residual, en ambos grupos se hace evidente que las pacientes tratadas con cirugía de intervalo presentaron enfermedad residual en peritoneo subdiafragmático, superficie del intestino delgado y fosa obturatriz derecha. Estos resultados posiblemente estén en relación con la selección de las pacientes para iniciar quimioterapia neoadyuvante sobre citorreducción primaria, sobretodo en aquellas con gran volumen de ascitis, lo que incrementa la posibilidad de carcinomatosis difusa, cuya respuesta a la quimioterapia puede estar limitada.

Por otra parte, se demuestra un incremento en la tendencia de procedimientos radicales en los últimos años comparados con los primeros años del estudio, lo que se traduce a un aumento en la realización de procedimientos radicales en pacientes con COA, con el propósito de lograr una citorreducción óptima, y en concordancia con las recomendaciones propuestas por Arora y Somashekhar (34), donde se describen las habilidades quirúrgicas esenciales (mandatorio, deseables y opcionales), para los ginecólogos oncólogos en el tratamiento del COA.

La principal característica de las ooforectomías radicales es el abordaje retroperitoneal, debido a la capacidad del COA de invadir vísceras pélvicas respetando los planos de demarcación peritoneal, es posible la disección de los espacios retroperitoneales alejados del tumor (disección

centrípeta), lo que se traduce en una mayor ventaja quirúrgica (35). Durante las últimas tres décadas, se ha utilizado una nomenclatura muy diversa para describir las modificaciones de este procedimiento, los cuales incluyen: colectomía rectosigmoidea en bloque (36-41), histerocolposigmoidectomía inversa (42), peritonectomía parietal y visceral completa, resección peritoneal pélvica en bloque de las vísceras intrapélvicas (43), y exenteración posterior modificada (44).

En las pacientes sometidas a una ooforectomía radical, a menudo se asocia una aceptable morbilidad perioperatoria, donde de las complicaciones más frecuentemente descritas está la pérdida sanguínea, la cual puede variar entre 800 mL a 2 900 mL (32,36,45). No obstante, la mortalidad operatoria de la ooforectomía radical puede limitarse de un 1,5 % a un 3,1 %, utilizando un programa de cuidados postoperatorios intensivos (32,36,40). Por ende, se demuestra que las ooforectomías radicales pueden realizarse con morbilidad y mortalidad altas pero aceptables, y que potencialmente podrían ayudar a aumentar la tasa de citorreducción óptima deseable (32).

CONCLUSIÓN

- La diseminación del cáncer de ovario avanzado suele asociarse con carcinomatosis peritoneal e invasión a órganos adyacentes como recto y vejiga, lo que obliga en casos seleccionados a la resección de toda enfermedad visible incluyendo resecciones multiviscerales de ser necesarias.
- Los ginecólogos oncológicos cuentan con la capacitación adecuada para realizar estas cirugías, siendo de gran utilidad el manejo multidisciplinario y la adecuada individualización de los casos, con el propósito de dar al paciente el mejor beneficio con la menor morbilidad.
- En la actualidad, la ooforectomía radical es altamente efectiva para lograr la citorreducción óptima en el COA, y al mismo tiempo se recomienda que dichas cirugías, sean realizadas en centros altamente especializados, con el propósito de lograr los mejores resultados oncológicos en relación con el incremento en

la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Cancer statistics, 2020. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, et al. Predicciones europeas de mortalidad por cáncer para el año 2020 con especial atención al cáncer de próstata. *Ann Oncol.* 2020;31:650-658.
3. Torre L, Trabert B, DeSantis C, Miller K, Samimi G, Runowicz C, et al. Estadísticas de cáncer de ovario. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:284-296.
4. Ren Y, Jiang R, Yin S, You C, Liu D, Cheng X, et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer: An observational study. *BMC Cancer.* 2015;15:583.
5. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.
6. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson G, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249-257.
7. Dewdney S, Rimel B, Reinhart A, Kizer N, Brooks R, Massad L, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of patients with advanced stage ovarian cancer: survey results from members of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol.* 2010;119:18-21.
8. Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1248-1259.
9. Chang S, Bristow R. Surgical technique of en-bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2015;26:155.
10. Helm CW. Hudson's landmark contribution to ovarian cancer surgery. *BJOG.* 2016;123(13):2190.
11. Hudson C. A radical operation for fixed ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Br Cwlt.* 1968;75:1155-1160.
12. Hudson C, Chir M. Surgical treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1973;1:370-378.
13. Tozzi R, Hardern K, Gubbala K, Garruto Campanile

- R, Soleymani Majd H. En-bloc resection of the pelvis (EnBRP) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: 10 steps standardized technique. Surgical and survival outcomes of primary vs. interval surgery. *Gynecol Oncol.* 2017;144:564-570.
14. Clayton R, Obermair A, Hammond I, Leung C, McCartney AJ. The Western Australian experience of the use of en-bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. *Gynecol Oncol.* 2002;84:53-57.
 15. Bristow R, Del Carmen M, Kaufman H, Montz F. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;197(4):565-574.
 16. Tejerizo-Garcia A, Olloqui A, López G, Alvarez-Conejo C, Caso-Maestro O, Díaz A. Step-by-step total pelviperitonectomy with modified posterior pelvic exenteration. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(4):558.
 17. Lobo J, Calderaro F, Jurado J, Escalona S, López A, Díaz D. Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del servicio oncológico hospitalario IVSS. *Rev Venezol Oncol.* 2019;31(1):16-25.
 18. Nelson B, Rosenfield A, Schwartz P. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):166-172.
 19. Yedema C, Kenemans P, Wobbes T, Thomas C, Bon G, Mulder C, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol.* 1992;13(1-2):18-26.
 20. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):642.e1-6.
 21. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6 636 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-213.
 22. Narasimhulu D, Khoury-Collado F, Chi D. Radical surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(4):16.
 23. Romanidis K, Nagorni E, Halkia E, Pitiakoudis M. The role of cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: The general surgeon's perspective. *J BUON.* 2014;19(3):598-604.
 24. Rutten M, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, et al. Predicting surgical outcome in patients with international federation of gynecology and obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: A systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(3):407-415.
 25. Vergote I, Tropé C, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.
 26. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach B, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;8:CD007565.
 27. Bristow R, Chi D. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy, and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):10706.
 28. Nick A, Coleman R, Ramirez P, Sood AK. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):239-245.
 29. Oza A, Cook A, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928-936.
 30. Aletti G, Eisenhauer E, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120(1):23-28.
 31. Aletti G, Dowdy S, Gostout B, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort, and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;107:77-85.
 32. Mitsopoulos V, Innamaa A, Lippiatt J, Plevris N, Biliatis I. Radical surgical procedure in advanced ovarian cancer and differences between primary and interval debulking surgery. *Anticancer Res.* 2020;40:5869-5875.
 33. Cheung H, Chung C, Tsang W, Wong J, Yau K, Li M. Endolaparoscopic approach vs. conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: A randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2009;144(12):1127-1132.
 34. Lago V, Fotopoulou C, Chiantera V, Minig L, Moreno A, Cascales-Campos P, et al. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: A multi-center study. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):549-554.
 35. Arora V, Somashekhar S. Essential surgical for a gynecologic oncologist. *FIGO Cancer Report 2018. J Gynecol Obstet.* 2018;143(Suppl. 2):118-130.
 36. Clayton R, Obermair A, Hammond I, Leung YC, McCartney AJ. The western Australian experience of the use of en-bloc resection of ovarian cancer with concomitant rectosigmoid colectomy. *Gynecol Oncol.* 2002;84:53.

OOFORRECTOMÍAS RADICALES Y CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

37. Sonnendecker E, Beale P. Rectosigmoid resection without colostomy during primary cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. *Int Surg.* 1989;74:10-12.
38. Berek J, Hacker N, Lagasse L. Rectosigmoid colectomy and reanastomosis to facilitate resection of primary and recurrent gynecologic cancer. *Obstet Gynecol.* 1984;64:715-720.
39. Soper JT, Couchman G, Berchuk A, Clarke-Pearson D. The role of partial sigmoid colectomy for debulking epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1991;41:239-244.
40. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC, et al. Safety and efficacy of low anterior en-bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83:115-120.
41. Bridges JE, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. En-bloc resection of epithelial ovarian tumors with concomitant rectosigmoid colectomy: The KEMH experience. *Int J Gynecol Cancer.* 1993;3:199-202.
42. Barnes W, Johnson J, Waggoner S, Barter J, Potkul R, Delgado G. Reverse hysterocolposigmoidectomy (RHCS) for resection of panpelvic tumors. *Gynecol Oncol.* 1991;42:151-155.
43. Sainz de la Cuesta R, Goodman A, Halverson SS, Fuller AF. En-bloc pelvic peritoneal resection of the intraperitoneal pelvic viscera in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer J Sci Am.* 1996;2:152-157.
44. Eisenkop SM, Nalick RH, Teng NNH. Modified posterior exenteration for ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1991;78:879-885.
45. Guidozi F, Ball JH. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1994;53:326-330.

Obstrucción intestinal maligna asociada a cáncer ginecológico. Revisión de la literatura

Malignant bowel obstruction associated to gynecological cancer.

Literature review

Johatson Freytez^{1*}, Viviana García^{2*}, Franco Calderaro Di Ruggiero^{3**}, Ernesto Lara^{4***}

RESUMEN

La obstrucción intestinal maligna (OIM) asociada a cáncer ginecológico, es un cuadro clínico que acarrea gran morbilidad y mortalidad. El tratamiento conservador es la piedra angular en la OIM cuando no se sospechan signos clínicos de perforación o isquemia. La terapia multimodal es la base del tratamiento y consiste en la administración de forma combinada de glucocorticoides, opioides, antieméticos e inclusive fármacos antisecretores, que logran un control de los síntomas. Las decisiones sobre el tratamiento quirúrgico deben basarse en las limitaciones del mismo y los objetivos a alcanzar, tomando en cuenta el riesgo que tienen en relación con el tipo de cirugía y la indicación de la misma (electiva o emergencia).

Tanto la instauración temprana de medidas paliativas como la educación del paciente y sus familiares, disminuyen la prevalencia de OIM, ya que permiten reconocer los signos de alarma e iniciar el tratamiento oportuno del mismo.

Palabras clave: Obstrucción intestinal maligna, cáncer ginecológico, cuidados paliativos, cirugía.

SUMMARY

Malignant bowel obstruction (MBO) associated with gynecological cancer, is a clinical condition that carries great morbidity and mortality. Conservative management is the cornerstone in MBO when clinical signs of perforation or ischemia are not suspected. Multimodal therapy is the basis of treatment and consists

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.10>

ORCID: 0000-0002-6643-3146¹
ORCID: 0000-0003-4418-8327²
ORCID: 0000-0002-7101-8481³
ORCID: 0000-0001-5045-0120⁴

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

*Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica, Servicio Oncológico Hospitalario -IVSS, Caracas, Venezuela.

Recibido: 4 de septiembre 2021
Aceptado: 8 de septiembre 2021

**Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH - IVSS, Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

***Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto al Servicio de Ginecología del Hospital Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Johatson Freytez. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairat, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0424-252.70.70.

E-mail: dr.jrft@hotmail.com

of the combined administration of glucocorticoids, opioids, antiemetics, and even antisecretory drugs, which achieve control of symptoms. Decisions about surgical treatment should be based on its limitations and the goals to be achieved, taking into account the risk they have due to the surgery type and its indication (elective or emergency). Both the early introduction of palliative care as patient and family, education could reduce the prevalence of MBO allowing out to recognition of the different warning signs and initiate timely treatment.

Keywords: *Malignant bowel obstruction, gynecological cancer, palliative care, surgery.*

INTRODUCCIÓN

La obstrucción intestinal, es un cuadro clínico definido como el bloqueo parcial o completo del tracto gastrointestinal que limita el paso de los alimentos digeridos, líquidos, gases y heces, de forma fisiológica a través del tracto gastrointestinal (1). Las causas de la obstrucción intestinal han sido clasificadas en mecánicas y no mecánicas, dependiendo de su etiología existe la posibilidad del tratamiento con resolución subsecuente del cuadro clínico (2-4). La coexistencia de cáncer y obstrucción intestinal es un cuadro clínico que al presentarse conlleva a una gran morbilidad y mortalidad si no es reconocido de forma oportuna (4). La obstrucción intestinal maligna (OIM) desarrollada en pacientes con cáncer ginecológico (ovario, cuello uterino, endometrio, vulva y vagina), representa un desafío clínico debido a los síntomas presentados como: intolerancia oral, vómitos, dolor abdominal y la forma de aparición, que pueden estar relacionados a estadios avanzados de la propia enfermedad (5). Los cánceres ginecológicos pueden involucrar el tracto gastrointestinal bien sea por extensión de la enfermedad hacia órganos pélvico-contiguos (recto) o por diseminación metastásica (carcinomatosis peritoneal, infiltración secundaria a intestino delgado y/o grueso) a otros órganos intra-abdominales (6).

El cáncer de ovario es la tercera causa de cáncer ginecológico, (precedido por cuello uterino y endometrio), su presentación clínica insidiosa y sintomatología inespecífica hace que un alto porcentaje de mujeres sean diagnosticadas en

estadios avanzados (7). Se estima que hasta el 51 % de las mujeres con cáncer de ovario recurrente desarrolla, OIM y la supervivencia posterior a su diagnóstico se estima entre 45 a 169 días (8-11). Dado a esto, se enfatiza en la revisión de la OIM asociada a cáncer ginecológico, con el propósito de describir las diferentes modalidades de tratamiento para el manejo de la OIM, incluyendo intervención quirúrgica paliativa, quimioterapia, manejo farmacológico de los síntomas, nutrición parenteral total y calidad de vida (12-23).

Obstrucción intestinal maligna: definición, causas, fisiopatología

La obstrucción intestinal maligna (OIM) es definida con base a cuatro criterios: 1. Evidencia clínica de obstrucción intestinal (anamnesis, examen físico, evaluación radiológica), 2. Obstrucción intestinal más allá del ligamento de Treitz, 3. Cáncer primario intra-abdominal con enfermedad incurable, 4. Cáncer primario extra-abdominal con diseminación intraperitoneal evidente (4). La afección del tracto gastrointestinal por cáncer ginecológico se presenta frecuentemente, debido a la proximidad que tienen los órganos pélvicos femeninos con la cavidad abdominal, los estadios avanzados de la enfermedad propician el cimiento para la extensión secundaria de la misma hacia los órganos pélvicos contiguos como el recto y/o vejiga, o bien por diseminación metastásica como: carcinomatosis peritoneal, infiltración intestino delgado y/o grueso, y a otros órganos intra-abdominales (hígado y bazo) (5,6).

La OIM obedece a cambios de la motilidad intestinal, que se traducen en acumulación de líquido y gas dentro del lumen intestinal proximal al lugar de la obstrucción. La actividad contráctil del intestino se incrementa en un esfuerzo por sobrepasar la obstrucción, lo que genera dolor tipo cólico y evacuaciones líquidas que pueden estar presentes inclusive en obstrucciones intestinales totales. La flora intestinal se altera dado a la acumulación de gas y secreción intestinal lo que se traduce en un incremento de la presión intraluminal e intramural, este incremento produce una disminución de la perfusión vascular conllevando a la isquemia intestinal y por finalmente necrosis, lo que se conoce como

obstrucción intestinal estrangulada (1).

En la obstrucción parcial del intestino delgado los eventos fisiopatológicos previamente descritos ocurren de forma paulatina y progresiva comparado con la obstrucción total del intestino delgado, es por ello que la estrangulación es menos probable. Una forma de obstrucción que acarrea mayor morbilidad es la obstrucción de asa cerrada en la cual los segmentos proximal y distal del intestino se encuentran obstruidos completamente (ejemplo; vólvulos), lo que conlleva a una rápida estrangulación del segmento obstruido (1).

Diagnóstico: intestino delgado vs intestino grueso

Dentro de los cánceres ginecológicos la causa más común de OIM está relacionada con el cáncer de ovario donde hasta un 51 % de las pacientes que desarrollan recurrencias pueden posteriormente presentar OIM (7-11). La OIM puede ocurrir en un solo lugar del intestino o en múltiples lugares, siendo el intestino delgado mucho más frecuentemente afectado que el intestino grueso (61 % vs 33 % respectivamente), y esta puede ocurrir asociada a compresión externa u oclusión funcional del tracto gastrointestinal (TGI) secundario a carcinomatosis peritoneal o inclusive infiltración metastásica al intestino (23-25). En algunos casos la etiología de la OIM puede estar relacionada con adherencias posoperatorias, quimioterapia intraperitoneal, enteritis pos-radiación o uso de opioides en pacientes sometidos a tratamientos oncológicos previos (23,26). La OIM puede presentarse con mayor frecuencia en pacientes con cáncer ginecológico que cursan con recurrencia de la enfermedad o inclusive progresión, sin embargo, el cuadro de OIM como forma primaria de manifestación de cáncer ginecológico no es infrecuente (24). Los síntomas que se presentan de forma subaguda son: náuseas y vómitos, dolor y distensión abdominal, ausencia de evacuaciones o expulsión de flatos, estos son el resultado de un proceso perpetuado de actividad motora – secretora – distensión característica de la OIM, debido a la acumulación de secreciones biliares, gástricas y pancreáticas, reducción de la absorción de agua y solutos desde la luz del intestino, e incremento de secreción de agua y sal dentro

del lumen intestinal (24,27). El diagnóstico de OIM debe establecerse con base a los hallazgos clínicos e imagenológicos, siendo necesario distinguir el nivel de la obstrucción intestinal (intestino delgado o grueso) (25).

Obstrucción intestinal maligna de intestino delgado

En la OIM de intestino delgado el vómito se presenta con mayor frecuencia en las obstrucciones proximales que en las distales. Generalmente es de carácter fecaloide. El paso de heces escasas y flatos más allá de 6 a 12 horas desde el inicio de OIM son características de una obstrucción parcial. La distensión abdominal es mucho más evidente si la obstrucción es en el íleo distal, siendo esta ausente si se establece en el intestino delgado proximal (1).

La OIM de intestino delgado usualmente es confirmada al realizar radiografía de abdomen, se ha establecido como estudio inicial en la OIM la llamada serie abdominal, ésta consiste en una radiografía del paciente en posición supina, adicionalmente una de abdomen simple de pie y por último, una radiografía de tórax en bipedestación. Conforme a ello, la sensibilidad de dicho estudio oscila entre el 70 % a 80 % para el diagnóstico de OIM. Los hallazgos comúnmente descritos en antes mencionados estudios son: asas de intestino delgado dilatadas mayores a 3 cm, niveles hidroaéreos y ausencia de gas en ampolla rectal (1). La baja especificidad de los mismos se justifica debido a que las obstrucciones de íleo u colon pueden mimetizar los hallazgos radiográficos de las obstrucciones de intestino delgado, inclusive se estima que los falsos negativos de la radiografía pueden ser el resultado de la localización proximal de la obstrucción (el intestino delgado proximal está generalmente ocupado por líquido, pero no con gas). En líneas generales este cuadro limitado para el diagnóstico de la OIM puede estar presente en las obstrucciones de asa cerrada (*closed-loop obstructions*). A pesar de las limitantes que ofrece la radiografía de abdomen, su amplia disponibilidad y bajo costo justifica su uso en pacientes con sospecha de OIM (28).

Otro de los métodos imagenológicos descritos es la tomografía computarizada de

abdomen y pelvis con contraste, en la cual la sensibilidad oscila entre 80 % a 90 % y la especificidad entre el 70 % a 90 % en la detección de la OIM, lo que permite a su vez una evaluación global de la cavidad abdominal y revelar la etiología de la obstrucción intestinal. Las ventajas de la TC sobre la radiografía de abdomen se hacen evidentes al demostrar mayor detalle del tracto gastrointestinal, incluyendo una discreta transición con dilatación proximal del intestino, descompresión distal y ausencia de contraste intraluminal más allá de la zona de transición, colon con escaso contenido de gas o líquido. La TC hace evidente la presencia de obstrucción de asa cerrada y/o estrangulación, siendo característico la presencia de asa intestinal dilatada en forma de C o de U asociado a distribución radial de los vasos mesentéricos que convergen (29).

Dentro de los contrastes utilizados para la realización de estudios de imágenes en la paciente con OIM se describen, la administración bario diluido y el contraste oral hidrosoluble (Gastrografin) (30). La enteroclisia con bario consta de 200 a 250 mL seguido de 1 – 2 litros de solución de metilcelulosa en agua, los cuales son instilados a través de la sonda nasogástrica (SNG) dentro del yeyuno proximal. La técnica de enteroclisia con doble contraste permite una mejor evaluación de la mucosa intestinal y puede permitir evidenciar lesiones pequeñas aun cuando el intestino delgado se encuentre interpuesto. Por otra parte, el Gastrografin, es una solución hiperosmolar hidrosoluble yodada que se administra vía oral como medio de contraste. Existen revisiones sistemáticas que han descrito su eficacia en la obstrucción de intestino delgado. Dentro de las ventajas del Gastrografin sobre el Bario se describe su poca capacidad irritante sobre el peritoneo en caso de perforación intestinal, al mismo tiempo se ha demostrado que promueve la peristalsis dada a su naturaleza hiperosmolar este atrae el líquido acumulado en la pared del intestino hacia el lumen, lo que disminuye el edema y por otra parte aumenta el gradiente de presión a través del lugar de la obstrucción, diluye el contenido intestinal y promueve el movimiento a través del lumen parcialmente obstruido ayudando potencialmente a resolver la obstrucción (31-34).

Este medio de contraste puede ser administrado

tanto vía oral como a través de sonda nasogástrica y posterior se realizan rayos x de abdomen de pie seriadas (seguimiento), si dentro de las 24 horas desde su administración se observa contraste en el colon, existe alta probabilidad de resolución de la obstrucción intestino delgado (secundario a adherencias) (31,32).

La literatura publicada sugiere que el uso de Gastrografin puede tener eficacia en el manejo conservador (no quirúrgico) de la OIM reversible (21,25,27,32,35). Una revisión sistemática publicada por Syrmis W y col., en el 2018 con la colaboración de Cochrane Library, trató de evaluar la capacidad del Gastrografin para predecir la probabilidad de resolución del cuadro de la OIM de intestino delgado con manejo conservador (no quirúrgico), así como la tasa de resolución del mismo y las posibles complicaciones relacionadas con su administración, se pudo evidenciar que de 48 estudios identificados para evaluar su elegibilidad, solo uno fue incluido en la revisión sistemática. En esta revisión se llegó a la conclusión de que no existe evidencia suficiente para apoyar o refutar el uso de Gastrografin en la OIM de intestino delgado inoperable, ni para reducir la duración de la obstrucción, ni mucho menos la duración de la estancia hospitalaria (34).

En la actualidad no hay suficiente evidencia de que el Gastrografin y las radiografías abdominales de seguimiento puedan predecir el éxito del tratamiento conservador en la resolución de la OIM inoperable, sugiriendo que se necesitan más estudios de factibilidad para encontrar un protocolo adecuado para un ensayo de fase III y posteriormente realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados comparados con placebo con el propósito de determinar la seguridad y eficacia del Gastrografin en el tratamiento de OIM inoperable (34,36).

Obstrucción intestinal maligna de intestino grueso

Las obstrucciones intestinales que residen en el intestino grueso tienen etiología maligna asociada en el 60 % de los casos, mientras que los vólvulos y la enfermedad diverticular representan el 30 % de los casos y el 10 % a 15 % restante, tienen relación con carcinomatosis, endometriosis, enfermedad inflamatoria intestinal, estenosis,

entre otros (3,37,38). En las pacientes con diagnóstico de cáncer ginecológico, la obstrucción intestinal puede ocurrir en el 25 % al 60 % de las pacientes tratadas que desarrollen posterior recurrencia de la enfermedad (39-41). Sin embargo, pacientes con antecedentes de cáncer ginecológico tratado pueden desarrollar obstrucción intestinal benigna (OIB) cuyas causas pueden tener relación con adherencias, estenosis posterior a radiación pélvica o enfermedad inflamatoria intestinal, inclusive hernias (47 % de los casos están relacionados con adherencias) (5).

Los signos y síntomas presentes en la obstrucción intestinal asociada a cáncer no difieren de los asociados a causas benignas. En líneas generales, se estipula que las pacientes con antecedente de cáncer ginecológico tratado que presentan OIM comparadas con las que cursan con OIB, cursan con una media de tiempo entre la cirugía para el cáncer y la obstrucción intestinal similares, 23,4 meses, rango: 3,6–273,9 meses vs 16,8 meses, rango: 2,3–277 meses (5). El cáncer de ovario es la causa predominante de obstrucción intestinal con una prevalencia general del 25 % al 28 % de los casos, de estas solo el 9,4 % está

asociado a adherencia (10,23). Por otra parte, pacientes con cáncer uterino pueden desarrollar OIM en condiciones de vida terminal en un 3 % a 11 % de los casos (23). En términos generales, las características clínicas de la obstrucción del intestino grueso no difieren de las originadas en el intestino delgado, no obstante, la mayoría de las pacientes con cánceres ginecológicos cuyos tumores presentan extensión dentro de la pelvis, cursan con compresión extraluminal del recto o sigmoides, lo que genera el cuadro de OIM (6).

Tratamiento: médico vs quirúrgico

Las pacientes con OIM deben ser evaluadas de forma integral con base a la historia clínica, antecedentes personales, uso de terapias citotóxicas, exposición previa a radioterapia pélvica, cirugías realizadas, uso de fármacos opioides y otras comorbilidades presentes como: diabetes mellitus, enfermedades cardiopulmonares, hepatopatías, enfermedad renal crónica etc. Es importante destacar el registro de los signos y síntomas que se presenten al momento de la evaluación en emergencia, así

Cuadro 1

Escala de evaluación del paciente oncológico (ECOG estatus performance)

Grado	Descripción del paciente
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido.

Fuente: Ferguson H, Ferguson C, Speakman J, Ismail T., 2015 (42).

como el estatus performance del paciente con escala semicuantitativa por el *Easter Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Cuadro 1) (42).

Es importante recordar que dentro del examen físico se pueden encontrar signos y síntomas que pueden estar en relación de forma directa con el cuadro de OIM, así como solapados por los propios síntomas del cáncer. El dolor abdominal tipo cólico asociado o no a distensión abdominal es uno de los primeros signos, su inicio está relacionado con el incremento de la motilidad intestinal en un intento de sobrepasar el lugar de obstrucción, posteriormente este se hace continuo y se debe a la reducción de la peristalsis y la dilatación. Es importante diferenciar el tipo de dolor, su carácter y periodicidad, dado a que un dolor intenso agudo que no mejora con analgésico puede sugerir isquemia o perforación, bien sea de intestino delgado o grueso (1-3).

Las náuseas y los vómitos están presentes de manera más precoz en la OIM de intestino delgado, y la distensión abdominal de inicio brusco debe hacer sospechar de vólvulo, en contraste con una distensión progresiva que puede estar asociada a OIM de intestino grueso. El manejo inicial debe centrarse en la evaluación de los signos vitales estos pueden mostrar alteraciones de la función cardiorrespiratoria como taquicardia, taquipnea, llenado capilar lento, signos de deshidratación, inclusive oliguria. Dentro de los paraclínicos a solicitar adicionales a los estudios de imagen previamente descritos, se hace hincapié en la biometría hemática, pruebas de funcionalismo renal y electrolitos sérico (excluir fallo renal agudo por causa pre-renal), pruebas de función hepática, tiempos de coagulación. De importancia recalcar los desequilibrios ácido-base que pueden ser útiles en el diagnóstico de isquemia intestinal asociado con hiperamilasemia, leucocitosis, elevación del lactato (1-6).

Terapia de reanimación hídrica

La instauración de terapia expansiva con cristaloides intravenosos, reposo del tracto gastrointestinal y antieméticos, deben ser la base de la reanimación de la fase temprana en el tratamiento de la OIM. Es importante recalcar la instauración de sonda nasogástrica (SNG) ya que la aspiración del contenido gástrico

puede ser útil en el soporte diagnóstico de la OIM (contenido fecaloide es característico de obstrucción intestino delgado distal o intestino grueso). Se ha descrito el efecto terapéutico de la SNG con succión, encontrándose beneficio en la rápida descompresión del tracto gastrointestinal y prevención de la neumonía por aspiración. Se debe realizar sondaje vesical con catéter de Foley, ya que esto permite vigilar el gasto urinario y adecuar los requerimientos hídricos (1-6,38,42,43).

Estudios de imágenes

La solicitud de radiografía de abdomen simple de pie es el primer estudio imagenológico que debe solicitarse. En la obstrucción intestino delgado, sus hallazgos pueden confirmar el diagnóstico en 50 % a 60 %, siendo no concluyentes entre el 20 % al 30 % y poco útil en el 10 % al 20 % de los casos (44,45). En una revisión de 140 casos con sospecha de obstrucción intestinal, se demostró el nivel de la obstrucción era intestino grueso con una sensibilidad de 84 % y especificidad de 72 % (46).

La radiografía con contraste oral hidrosoluble (Gastrografin) previamente descrita tiene uso limitado en la OIM, esto puede deberse a que la mayoría de estudios y experiencias publicadas han tenido éxito en la obstrucción de intestino delgado asociado a adherencias, no obstante, en la OIM un número importante de pacientes pueden presentar el cuadro clínico en el escenario de una recurrencia de la enfermedad, lo que hace difícil establecer el real beneficio de su uso y la potencial eficacia del Gastrografin en la resolución de la OIM (5,34,46). El enema con contraste oral hidrosoluble tiene una sensibilidad para el diagnóstico de obstrucción intestino grueso de 96 %, siendo la especificidad de 98 %; sin embargo, su uso no permite distinguir las causas de la misma (47).

La ultrasonografía puede ser de utilidad diagnóstica en la obstrucción de intestino delgado, el principal hallazgo ecográfico consiste en un segmento de asa dilatada mayor a 2,5 cm cercano al lugar de la obstrucción, aunado a la ausencia de peristalsis o disminución de la misma. La ultrasonografía tiene una sensibilidad de 90 % y especificidad de 96 % para el diagnóstico de obstrucción de intestino delgado. Por otro

lado, la visualización ultrasonográfica en la obstrucción de intestino grueso es comparable con la tomografía computarizada, siendo esta última superior en términos de definición de etiología (intestino delgado vs intestino grueso) (48). Respecto a la tomografía computarizada su sensibilidad de 75 a 100 % y especificidad de 61 % a 93 % respectivamente, dentro de sus principales ventajas descritas es su capacidad elevada para precisar la causa subyacente del cuadro obstructivo, al mismo tiempo permite proveer información sobre los posibles diagnósticos diferenciales si no hay signos tomográficos de obstrucción intestinal (49).

El uso de la resonancia magnética nuclear tiene utilidad en mujeres embarazadas con cáncer ginecológico que pudieran presentar cuadro clínico de OIM. Existen estudios prospectivos que han demostrado su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de obstrucción intestinal (95 % y 100 % respectivamente) (50,51).

El papel de la colonoscopia continúa siendo limitado en el diagnóstico de obstrucción de intestino grueso. El objetivo principal se basa en excluir otras causas de obstrucción, se recomienda realizar biopsia en caso de sospecha de malignidad cuando la cirugía de emergencia no es indicada (52,53). Su uso se ha aplicado en la colocación de stents endoscópicos en pacientes con cáncer colon-rectal, no obstante, dentro de la ginecología oncológica su utilidad principal se basa en estudios de extensión cuando se sospecha de infiltración secundaria por cáncer ginecológico (cuello uterino, endometrio, vulva, vagina, ovario) (52,54,55).

Tratamiento: manejo conservador (no quirúrgico) vs quirúrgico

El tratamiento conservador es la piedra angular en el la OIM cuando no se sospechan signos clínicos de perforación o isquemia (3). Aunque no existe consenso sobre el período de tiempo apropiado para mantener el manejo conservador, la mayoría de los autores refieren un lapso de 72 horas como punto de corte seguro y apropiado (55). El pilar fundamental del tratamiento no quirúrgico es la dieta absoluta (nada por vía oral [nil per os]), y la descompresión con sonda nasogástrica (1-4,9,56).

El manejo no quirúrgico en la OIM está enfocado en la reducción de la inflamación y presión endoluminal, así como disminución de la secreción intestinal, alivio del dolor y los síntomas que generan angustia en el paciente (57). La terapia multimodal es la base del tratamiento y consiste en administrar de forma combinada glucocorticoides, opioides, antieméticos e inclusive fármacos anti-secretores, que logran un control adecuado de los síntomas en la OIM (23,58-60,61). Se debe tomar en cuenta que la duración de los síntomas puede ser muy variable en cada caso y paciente con OIM, lo que puede ameritar el ajuste continuo de dosis e intervalos de fármacos dependiendo de la respuesta del mismo. Existen guías de cuidados paliativos que establecen la forma apropiada de la prescripción de los fármacos en el paciente oncológico (23,58-62). Dentro de los glucocorticoides se ha evaluado el uso de la dexametasona, demostrando que una dosis de 16 mg / día dividido en dos dosis, produce una alta tasa de resolución espontánea del cuadro de OIM cuando se compara con el placebo, 37 % vs 22 % respectivamente (63). En otro orden de ideas, la metilprednisolona ha sido evaluada en un estudio que incluyó a 52 pacientes la dosis oscilaban entre 40 y 240 mg administrados durante 3 días y se demostró mejoría de los síntomas cuando se comparó con el placebo (59 % vs 33,5 %, respectivamente) (64). Se debe tomar en cuenta que los glucocorticoides utilizados de manera prolongada pueden incrementar el riesgo de infección, cambios de humor y gastritis ulcerativa, de estar presentes o sospecharse se debe hacer modificación del esquema del fármaco administrado (65).

Algunos autores han documentado el uso de los análogos de la somatostatina en el tratamiento de la OIM; sin embargo, el beneficio no parece ser el esperado dentro de los resultados primarios altamente variables establecidos por Obita y col., en su revisión sistemática, no obstante, los análogos de la somatostatina parecen ser bien tolerados por las pacientes (66).

La analgesia con opioides es una opción efectiva en el tratamiento conservador de la OIM, múltiples guías internacionales han respaldado su uso. Aunque existe pocos datos sobre la analgesia óptima, se recomienda su uso debido a la mejoría de los cólicos intestinales

propiciado por el efecto depresivo sobre la motilidad intestinal, evitando siempre la vía oral y fomentando el uso de vías como: endovenosa, subcutánea, sublingual o transdérmica (62,67,68).

Uso de quimioterapia para la obstrucción maligna ginecológica

La utilidad de la quimioterapia en el tratamiento de la causa subyacente de la OIM ha sido probada. Los tipos de quimioterapias utilizados pueden incluir esquemas a base de platinos, taxanos e inclusive gencitabina. Si bien, en la actualidad la literatura que soporte su uso en pacientes con OIM asociada a cáncer ginecológico continúa siendo limitada, existen estudios que han reportado resolución de la obstrucción de intestino delgado con el uso de quimioterapia (21). Dos series retrospectivas que han investigado el uso de la quimioterapia y la nutrición parenteral total (NPT) en pacientes que cursan con OIM, reportaron tasas de supervivencia media de 72 y 93 días respectivamente. Estos datos dan pie a que el uso de quimioterapia asociada con NPT en pacientes que desarrollen OIM parece tener una supervivencia media mayor que aquellos que solo son tratados con nutrición parenteral total (21,69). En la mayoría de los casos de no existir indicación quirúrgica de emergencia, se ha logrado administrar la terapia antineoplásica basándose en la modificación de la dosis o del régimen de administración (semanal) (55). Aunque los datos son escasos, es una modalidad de tratamiento que se ha probado y sus resultados en pacientes altamente seleccionados pudieran tener valor terapéutico significativo en el manejo de la OIM (55,70).

Nutrición parenteral total en la obstrucción intestinal maligna

Existen estudios que han evaluado el uso de la NPT en pacientes con OIM asociada a cáncer ginecológico, en términos generales se han reportado supervivencia global media corta de 40 a 93 días (69,70). Su uso en pacientes en cuidados terminales incrementa el riesgo de complicación es como: infecciones del sitio del catéter, enfermedad hepática relacionada con el uso de NPT, trombosis venosa profunda (71). Aun

cuando en la actualidad existen guías y comités de expertos sobre el uso de NPT como la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* [ESPEN]) y la Sociedad Americana para la Nutrición Parenteral y Enteral (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* [ASPEN]), las recomendaciones sobre el uso de NPT en pacientes que cursan con OIM siguen siendo limitadas (72,73).

Tratamiento quirúrgico de la obstrucción intestinal maligna

El tratamiento quirúrgico de la OIM no solo debe estar enfocado en el restablecimiento del tránsito intestinal, adicionalmente es necesario considerar tanto el estatus performance del paciente, así como las posibles opciones terapéuticas que el paciente con cáncer ginecológico pueda tener (55). En importante recalcar el escenario en el cual se encuentra su enfermedad de base, bien sea en el contexto de un período libre de enfermedad y cursa con una obstrucción intestinal que posiblemente sea causada por patología benigna como: adherencias posoperatorias, hernias, vólvulos, o bien, en el contexto de un recurrencia o progresión de la enfermedad (47). Las OIM del intestino grueso, están asociadas con mayor morbilidad y riesgo de perforación, dado a esto el manejo conservador en estas pacientes puede no ser el más idóneo. En líneas generales se prefiere la exploración quirúrgica y la resección y anastomosis de ser posible sobre la confección de un estoma (5,55,74).

Las OIM de intestino delgado sin estrangulación, son principalmente tratadas con terapia conservadora debido a que estas a menudo presentan compromiso multifocal del intestino delgado secundario a carcinomatosis peritoneal (5,74). En la actualidad existe evidencia en la que se expone las consideraciones a favor de una cirugía en el contexto de una OIM asociada a cáncer ginecológico, dichas características son: buen estatus performance (ECOG menor a 2), intervalo libre de tratamiento largo, ausencia o escaso volumen de ascitis, enfermedad no diseminada, niveles de albumina mayores en rangos de normalidad (19,24,47,57,75,76). Por otra parte, Hoppenot y col. (47) en una revisión

retrospectiva de dos instituciones evaluaron los datos de mujeres con OIM por cáncer uterino (endometrio y/o cuerpo uterino) y cáncer de ovario, evidenciando una supervivencia media posterior al cuadro de OIM de 105 días, mayor morbimortalidad en las pacientes con cáncer uterino comparadas con cáncer de ovario (57 días vs 131 días respectivamente); no obstante, ambos grupos de pacientes cuando fueron llevadas a tratamiento quirúrgico tuvieron mayor supervivencia comparadas con aquellas que fueron tratadas medicamente, (pacientes con cáncer uterino 182 vs 46 días, pacientes con cáncer de ovario 210 vs 110 días respectivamente), aun cuando son candidatas para quimioterapia subsecuente, estos hallazgos sugieren diferencias en la biología tumoral entre ambos tipos de cánceres, a pesar su patrón de diseminación y presentación de recurrencia intraperitoneal similar.

Las decisiones sobre el tratamiento quirúrgico deben basarse en las limitaciones del mismo y los objetivos a alcanzar, aunado a esto se debe tomar en cuenta el riesgo de mortalidad y morbilidad cuyas tasas han sido previamente descritas y que tienen relación con el tipo y el escenario de la cirugía (6 % a 32 % y 7 % a 44 %, emergencia vs electiva, respectivamente) (5,40,76,77). Existe un riesgo considerable de re-obstrucción y de re-admisión hospitalaria (6 % a 47 % y 38 % a 7 %, respectivamente), aunado al hecho de hospitalización prolongada para una cirugía el cual puede consumir una parte sustancial de la vida restante del paciente (11 a 61 %) (54). En pacientes inoperables pero que se encuentran sintomáticos, se puede considerar con aras de evitar el uso prolongado de SNG la instauración de un sistema de gastrostomía, lo que facilitaría la descompresión digestiva, sobre todo en pacientes con vómitos persistentes como síntoma predominante en el contexto de una OIM, aunado a este hecho, se evita la poli-medicación farmacológica para el control de la sintomatología gastrointestinal, se evitan los reingresos hospitalarios para el manejo de los síntomas o el recambio constata de SNG, se permite una modificación de la dieta para la comodidad del paciente y por último la prevalencia del mismo en su hogar y comunidad (27,78-81).

La resolución de la OIM ha sido interpretada en pro de la mejoría de calidad de vida, el hecho

de recuperar la función intestinal bien sea a través de ostomías o la aplicación de *stents* (cuando se trata de obstrucciones de intestino grueso), mejoran significativamente la sintomatología de las pacientes. No obstante, aunque ambos métodos proveen eficacia en paliar los síntomas, se ha demostrado que el uso de *stents* se asocia a un incremento mayor de la calidad de vida de la paciente relacionada con la función gastrointestinal (82-84). El uso de *stents* metálicos autoexpansibles (self-expandable metallic stent), pueden ser una medida factible de tratamiento en la obstrucción de la porción descendente del intestino grueso (sigmoides – recto), ya que comparado con la cirugía abierta (laparotomía) para la creación de un estoma (colostomía), ofrece una menor morbilidad al mismo tiempo, la tasa de complicaciones como perforación o sangrado es baja en manos expertas (3,4 % y 0,5 %, respectivamente) (16,17,18,40,85-87). Aunque los reportes de la literatura favorecen su uso en manejo de la OIM de la porción descendente del intestino grueso, los datos sobre su aplicación en la OIM asociada a cáncer ginecológico permanece limitada (26,56).

CONCLUSIÓN

La naturaleza subaguda y recurrente de la OIM, conlleva a la recolección de datos heterogéneos que pudieran impactar en la adecuada evaluación sobre la terapia más idónea. Hoy en día la OIM es una complicación desafiante del cáncer ginecológico, siendo mayormente asociada a recurrencias o progresión de cáncer de ovario. Existen datos consistentes que favorecen el manejo médico inicial en la gran mayoría de los casos; sin embargo, en el contexto de evidenciarse no respuesta al mismo, deterioro progresivo o sospecha de isquemia / estrangulación, el manejo quirúrgico se sobrepone ante la necesidad de la resolución inmediata de la noxa, siendo importante conocer los objetivos que pudieran lograrse con la intervención quirúrgica, así como la morbilidad que puede acarrear el o los procedimientos a realizar.

La instauración temprana de medidas paliativas, así como la educación del paciente y sus familiares, aminora en gran cantidad la prevalencia de la OIM, ya que permite el

reconocimiento oportuno de los distintos signos de alarma que pudieran ser identificados y atendidos a tiempo. Se necesitan estudios prospectivos que evalúen de manera multidisciplinaria a las pacientes que presentan OIM asociada a cáncer ginecológico, con el propósito de crear pautas basadas en evidencia que demuestren el mejor abordaje terapéutico con la menor morbimortalidad asociada.

REFERENCIAS

1. Brunnicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. Tenth edition, 2015;II:1137-1138.
2. Griffiths Sh, Glancy D. Intestinal obstruction. *Intestinal Surgery – I*. Published by Elsevier Ltd. *Surgery*. 2019;38(1):43.
3. Catena F, De Simone B, Cocclini F, Di Saverio S, Sartelli M, Ansaloni L. Bowel obstruction: A narrative review for all physicians. *World J Emerg Surg*. 2019;12:20.
4. Anthony T, Baron T, Mercadante S, Green S, Chi D, Cunningham J, et al. Report of the clinical protocol committee: Development of randomized trials for malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manag*. 2007;34(1):S49-S59.
5. Furnes B, Svensen R, Helland H, Ovrebø K. Challenges, and outcome of surgery for bowel obstruction in women with gynaecologic cancer. *Internat J Surg*. 2016;27:158-164.
6. Smith R, Del Priore G, Coleman R, Monaghan J. An atlas of gynecologic oncology, Investigation and Surgery. 3rd edition. In: Segreti E, Levenback Ch, editors. *Gastrointestinal surgery in gynecologic oncology*. 2011;28.
7. Park H, Kim D, Yim G, Nam E, Kim S, Kim Y. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:58.e1-8.
8. Jayson G, Kohn E, Kitchener H, Ledermann J. Ovarian cancer. *7e Lancet*. 2014;384(9951):1376-1388.
9. Tran E, Spiceland C, Sandhu N, Jatoi A. Malignant bowel obstruction in patients with recurrent ovarian cancer. *Am J Hosp Palliative Med*. 2016;33(3):272-275.
10. Sartori E, Chiudinelli F, Pasinetti B, Maggino T. Bowel obstruction and survival in patients with advanced ovarian cancer: Analysis of prognostic variables. *Internat J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):54-57.
11. Mooney S, Winner M, Hershman D, Wright JD, Feingold DL, Allendorf JD, et al. Bowel obstruction in elderly ovarian cancer patients: A population-based study. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):107-112.
12. Kolomainen D, Daponte A, Barton D, Pennert K, Ind TEJ, Bridges JE, et al. Outcomes of surgical management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC). *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):31-36.
13. Mangili G, Aletti G, Frigerio L, Franchi M, Panacci N, Viganò R, et al. Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: A multivariate analysis. *Internat J Gynecol Cancer*. 2005;15(5):830-835.
14. Goto T, Takano M, Aoyama T, Miyamoto M, Watanabe A, Kato M, et al. Outcomes of palliative bowel surgery for malignant bowel obstruction in patients with gynecological malignancy. *Oncol Letters*. 2012;4(5):883-888.
15. Mabardy A, Miller P, Goldstein R, Coury J, Hackford A, Dao H. Stenting for obstructing colon cancer: fewer complications and colostomies. *J Society Laparoendoscopic Surgeons*. 2015;19(1):e2014.00254.
16. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Matsutani T, Sakurazawa N, Takahashi G, et al. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as “bridge to surgery” and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):497-504.
17. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, Verra M, Bonino MA, Targarona E, et al. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: Results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroint Endoscopy*. 2017;86(3):416-426.
18. Atukorale Y, Church J, Hoggan B, Lambert RS, Gurgacz SG, Goodall S, et al. Selfexpanding metallic stents for the management of emergency malignant large bowel obstruction: A systematic review. *J Gastroint Surg*. 2016;20(2):455-462.
19. Bryan D, Radbod R, Berek J. An analysis of surgical versus chemotherapeutic intervention for the management of intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. *Internat J Gynecol Cancer*. 2006;16(1):125-134.
20. Abu-Rustum N, Barakat R, Venkatraman E, Spriggs D. Chemotherapy, and total parenteral nutrition for advanced ovarian cancer with bowel obstruction. *Gynecol Oncol*. 1997;64(3):493-495.
21. Chouhan J, Gupta R, Ensor J, Raghav K, Fogelman D, Wolff RA, et al. Retrospective analysis of systemic chemotherapy and total parenteral nutrition for the treatment of malignant small bowel obstruction. *Cancer Med*. 2016;5(2):239-247.
22. Peng X, Wang P, Li S, Zhang G, Hu S. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with

- inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1).
23. Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer Manag Res*. 2012;4:159-169.
 24. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2001;9(4):223-233.
 25. Ripamonti C, Easson A, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Euro J Cancer*. 2008;44(8):1105-1115.
 26. Cousins S, Tempest E, Feuer D. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database System Rev*. 2016;1:CD002764.
 27. Ripamonti C, Bruera E. Palliative management of malignant bowel obstruction. *Internat J Gynecol Cancer*. 2002;12(2):135-143.
 28. Maglinte D, Heitkamp D, Howard T. Current concepts in imaging of small bowel obstruction. *Radiol Clin N Am*. 2003;41:263.
 29. Gore R, Silvers R, Thakrar K, Wenzke DR, Mehta UK, Newmark GM, et al. Bowel obstruction. *Radiologic Clin North Am*. 2015;53(6):1225-1240.
 30. Paulson K, Thompson W. Review of small-bowel obstruction: The diagnosis and when to worry. *Radiology*. 2015;275(2):332-342.
 31. Riccabona M. Contrast media use in pediatrics: Safety issues. In: Thomsen H, Webb J, editors. *Contrast Media Safety Issues and ESUR Guidelines*. 3rd edition. Springer; 2014.p.246.
 32. Khasawneh M, Eiken P, Srivastyan B, Bannon M, Zielinski M. Use of the Gastrografin challenge in patients with a history of abdominal or pelvic malignancy. *Surgery*. 2013;154(4):769-775.
 33. Vather R, Josephson R, Jaung R, Kahokehr A, Sammour T, Bissett I. Gastrografin in prolonged postoperative ileus: A double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2015;262(1):23-30.
 34. Syrmis W, Richard R, Jenkins-Marsh S, Chia SC, Good P. Oral water-soluble contrast for malignant bowel obstruction. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2018;3:CD012014.
 35. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Marrazzo A. Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manag*. 2004;28(4):412-416.
 36. Lee C, Vather R, O'Callaghan A, Rhoobinson J, McLeod B, Findlay M, et al. Validation of the phase II feasibility study in a palliative care setting: Gastrografin in malignant bowel obstruction. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30(8):752-758.
 37. Cappell M, Batke M. Mechanical obstruction of the small bowel and colon. *Med Clin North Am*. 2008;92(3):575-597.
 38. Frago R, Ramirez E, Millan M, Kreisler E, del Valle E, Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: A systematic review. *Am J Surg*. 2014;207(1):127-138.
 39. Krebs H, Goplerud H. Mechanical intestinal obstruction in patients with gynecologic disease: A review of 368 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157:577e583.
 40. Caceres A, Zhou Q, Iasonos A, Gerdes H, Chi D, Barakat R. Colorectal stents for palliation of large-bowel obstructions in recurrent gynecologic cancer: an updated series. *Gynecol Oncol*. 2008;108:482e485.
 41. Dvoretzky P, Richards K, Angel C, Rabinowitz L, Beecham J, Bonfiglio T. Survival time, causes of death, and tumor/treatment-related morbidity in 100 women with ovarian cancer. *Hum Pathol*. 1988;19.
 42. Ferguson H, Ferguson C, Speakman J, Ismail T. Management of intestinal obstruction in advanced malignancy. Review. *Ann Med Surg*. 2015;4:264-270.
 43. Chen X, Ji F, Lin Q, Chen Y, Lin J, Ye F, et al. A prospective randomized trial of transnasal ileus tube vs nasogastric tube for adhesive small bowel obstruction. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1968-1974.
 44. Gans SL, Stoker J, Boermeester MA. Plain abdominal radiography in acute abdominal pain; past, present, and future. *Int J Gen Med*. 2012;5:525-533.
 45. Frager D. Intestinal obstruction role of CT. *Gastroenterol Clin N Am*. 2002;31(3):777-799.
 46. Chapman A, McNamara M, Porter G. The acute contrast enema in suspected large bowel obstruction: value and technique. *Clin Radiol*. 1992;46(4):273-278.
 47. Hoppenot C, Peters P, Cowan M, Diaz Moore E, Hurteau J, Lee N, et al. Malignant bowel obstruction due to uterine or ovarian cancer: Are there difference in outcome? *Gynecol Oncol*. 2019;154:177-182.
 48. Hollerweger A, Wüstner M, Dirks K. Bowel obstruction: Sonographic evaluation. *Ultraschall Med*. 2015;36(3):216-235.
 49. Doishita S, Takeshita T, Uchima Y, Kawasaki M, Shimono T, Yamashita A, et al. Internal hernias in the era of multidetector CT: Correlation imaging and surgical findings. *Radiographics*. 2016;36(1):88-106.
 50. Ray J, Vermeulen M, Bharatha A, Montanera W, Park A. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016;316(9):952-961.
 51. Beall D, Fortman B, Lawler B, Regan F. Imaging bowel

- obstruction: A comparison between fast magnetic resonance imaging and helical computed tomography. *Clin Radiol.* 2002;57(8):719-724.
52. Bhatla N, Aoki D, Sharma D, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Internat J Gynecol Obst.* 2018;143(S2):22-36.
 53. Berek J, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. In *J Gynecol Obstet.* 2018;143(Suppl 2):59-78.
 54. Webster P, Aldoori J, Burke D. Optimal management of malignant left-sided large bowel obstruction: do international guidelines agree? *World J Emerg Surg.* 2019;14:23.
 55. Lee Y, Jivraj N, O'Brien C, Chawla T, Shlomovitz E, Buchanan S, et al. Malignant bowel obstruction in advanced gynecologic cancers: An update review from a multidisciplinary perspective. *Hindawi Obstet Gynecol Internat.* 2018;1867238.
 56. Ten Broek R, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg.* 2018;13:24.
 57. Daniele A, Ferrero A, Fuso L, Mineccia M, Porcellana V, Vassallo D, et al. Palliative care in patients with ovarian cancer and bowel obstruction. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3157-3163.
 58. Laval G, Arvieux C, Stefani L, Villard M, Mestrallet J, Cardin N. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: a prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center. *J Pain Symptom Manag.* 2006;31(6):502-512.
 59. Davis M, Hallerberg G, Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manag.* 2010;39(4):756-767.
 60. Landrum L, Blank S, Chen L, Duska L, Bae-Jump V, Lee PS, et al. Comprehensive care in gynecologic oncology: The importance of palliative care. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):193-202.
 61. Chakraborty A, Selby D, Gardiner K, Myers J, Moravan V, Wright F. Malignant bowel obstruction: natural history of a heterogeneous patient population followed prospectively over two years. *J Pain Symptom Manag.* 2011;41(2):412-420.
 62. Dans M, Kuntner J, Agarwal R, Baker JN, Bauman JR, Beck AC, et al. Palliative Care, National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guideline Version 2. 2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(7):780-788.
 63. Hardy J, Ling J, Mansi J, Isaacs R, Bliss J, A'Hern R, et al. Pitfalls in placebo-controlled trials in palliative care: Dexamethasone for the palliation of malignant bowel obstruction. *Palliative Med.* 1998;12(6):437-442.
 64. Laval G, Girardier J, Lassauniere J, Leduc B, Haond C, Schaerer R. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: Do they remove the obstruction? *Palliative Med.* 2000;14(1):3-10.
 65. August D, DeLegge M, Ireton-Jones C, E. Steiger. An evidence-based approach to optimal management of vascular and enteral access for home parenteral and enteral nutrition support. *J Parent Enteral Nutr.* 2006;30(1):S5-S6.
 66. Obita G, Boland E, Currow D, Johnson M, Boland J. Somatostatin analogues compared with placebo and other pharmacologic agents in the management of symptoms of inoperable malignant bowel obstruction: A systematic review. *J Pain Symptom Manag.* 2016;52(6):901-919.
 67. WHO, Cancer Pain Relief, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1986.
 68. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: An integrative review. *J Pain Res.* 2016;9:515-534.
 69. Brard L, Weitzen Y, Strubel-Lagan S, Swamy N, Gordinier ME, Moore RG, et al. The effect of total parenteral nutrition on the survival of terminally ill ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):176-180.
 70. Diver E, O'Connor O, Garrett L, Boruta D, Goodman A, Del Carmen M, et al. Modest benefit of total parenteral nutrition and chemotherapy after venting gastrostomy tube placement. *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):332-335.
 71. Hoda D, Jatoi A, Burnes J, Loprinzi C, Kelly D. Should patients with advanced, incurable cancers ever be sent home with total parenteral nutrition? A single institution's 20-year experience. *Cancer.* 2005;103(4):863-868.
 72. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, ESPEN, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2009;28(4):445-454.
 73. August D, Huhmann M, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parent Enteral Nutr.* 2009;33(5):472-500.
 74. Olson T, Pinkerton C, Brasel K, Schwarze M. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: A systematic review. *JAMA Surgery.* 2014;149(4):383-392.

75. Chi D, Phaeton R, Miner T, Kardos SV, Diaz JP, Leitao MM Jr, et al. A prospective outcomes analysis of palliative procedures performed for malignant intestinal obstruction due to recurrent ovarian cancer. *Oncologist*. 2009;14(8):835-839.
76. Kolomainen D, Barton D. Surgical management of bowel obstruction in gynaecological malignancies. *Curr Opin Support Palliative Care*. 2011;5(1):55-59.
77. Sartori E, Chiudinelli F, Pasinetti B, Zanagnolo V. Palliative care in advanced ovarian cancer patients with bowel obstruction. *Gynecol Oncol*. 2005;99(3):S215-S216.
78. Pothuri B, Montemarano M, Gerardi M, Shike M, Ben-Porat L, Sabbatini P, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2005;96(2):330-334.
79. Rath J, Loseth D, Muscarella P, Phillips GS, Fowler JM, O'Malley DM, et al. Outcomes following percutaneous upper gastrointestinal decompressive tube placement for malignant bowel obstruction in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):103-106.
80. DeEulis T, Yennurajalingam S. Venting gastrostomy at home for symptomatic management of bowel obstruction in advanced/recurrent ovarian malignancy: A case series. *Palliative Med*. 2015;18(8):722-728.
81. Shaw C, Bassett R, Fox P, Patricia S. Fox, Kathleen M, et al. Palliative venting gastrostomy in patients with malignant bowel obstruction and ascites. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):497-505.
82. Tomiki Y, Watanabe T, Ishibiki Y, Tanaka M, Suda S, Yamamoto T, et al. Comparison of stent placement and colostomy as palliative treatment for inoperable malignant colorectal obstruction. *Surgical Endos*. 2004;18(11):1572-1577.
83. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, Paparelli C, Cavallaro G, et al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy versus endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res*. 2004;24(1):269-271.
84. Nagula S, Ishill N, Nash C, Markowitz AJ, Schattner MA, Temple L, et al. Quality of life and symptom control after stent placement or surgical palliation of malignant colorectal obstruction. *J Am Coll Surg*. 2010;210(1):45-53.
85. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: A meta-analysis. *J Gastroint Surg*. 2014;18(3):584-591.
86. Mabardy A, Miller P, Goldstein R, Coury J, Hackford A, Dao H. Stenting for obstructing colon cancer: Fewer complications and colostomies. *J Soc Laparoendoscopic Surg*. 2015;19(1):e2014.00254.
87. Schmidt C, Gerdes H, Hawkins W, Zucker E, Zhou Q, Riedel E, et al. A prospective observational study examining quality of life in patients with malignant gastric outlet obstruction. *Am J Surg*. 2009;198(1):92-99.

Cuidados paliativos en cáncer ginecológico

Palliative care in gynecological cancer

Viviana García^{1*}, Franco Calderaro Di Ruggiero^{2**}, Johatson Freytez^{3*}, Ernesto Lara Velásquez^{4***}

RESUMEN

Las pacientes con cáncer ginecológico viven diferentes situaciones de angustia desde el inicio de la enfermedad hasta el final de la vida. Los cuidados paliativos se han definido como un enfoque integral que mejora la calidad de vida de las pacientes y sus familiares, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento, cuando se dispone de identificación temprana, evaluación y tratamiento oportuno. Aunque los cánceres ginecológicos surgen de órganos anatómicamente adyacentes, presentan síntomas y patrones de progresión diferentes, siendo necesaria la adopción de estrategias paliativas individualizadas para cada uno de ellos. La derivación oportuna a los servicios de cuidados paliativos puede mejorar el control de los síntomas y la calidad de vida sin afectar la supervivencia. La identificación de los

signos clínicos al final de la vida puede ayudar al equipo médico a formular el diagnóstico de muerte inminente, preparando a las pacientes y sus familiares con anticipación para la misma.

Palabras clave: *Cuidados paliativos, cáncer ginecológico.*

SUMMARY

Patients with gynecological cancer can experience different situations of anguish from the onset of the disease to the end of life. Palliative care has been defined as a comprehensive approach that improves the quality of life of patients and their families through the prevention and relief of suffering when early identification, evaluation, and timely treatment

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.11>

ORCID: 0000-0003-4418-8327¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0002-6643-3146³

ORCID: 0000-0001-5045-0120⁴

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario.

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

*Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica.

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

Servicio Oncológico Hospitalario – IVSS. Caracas, Venezuela.

**Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

***Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo, adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital Dr. Domingo Luciani. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dra. Viviana García. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0414-688.45.75.

E-mail: vivielisa25@gmail.com

are available. Although all gynecological cancers arise from anatomically adjacent organs, they are manifesting different symptoms and progression patterns, requiring the adoption of individualized palliative strategies for each one of them. Identifying clinical signs at the end of life can help the medical team to accurate the diagnosis of sudden death, preparing patients and their families in advance for it.

Keywords: *Palliative care, gynecological cancer.*

INTRODUCCIÓN

El manejo de las pacientes con cáncer ginecológico debe evolucionar en el control de los síntomas y el mantenimiento de la calidad de vida, desde el diagnóstico y luego durante las etapas terminales, es decir, la atención a los cuidados paliativos se debe iniciar desde el momento del diagnóstico y adecuarse en el curso de la enfermedad (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los cuidados paliativos como: “un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias, frente al problema asociado a enfermedades potencialmente mortales, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento, a través de la identificación temprana, la evaluación y tratamiento impecables del dolor y otros problemas, físicos, psicosocial y espiritual” (2). Los diversos cánceres ginecológicos, aunque surgen de órganos anatómicamente adyacentes, tienen diferentes síntomas y patrones de progresión. Por lo tanto, las estrategias paliativas se adaptan a las complicaciones causadas por la combinación particular de invasión local y diseminación a distancia, de tumores que surgen de un sitio de origen determinado (3).

LA COMUNICACIÓN DE MALAS NOTICIAS EN CUIDADOS PALIATIVOS

Como médicos en el área oncológica, resulta cotidiano dar malas noticias, como ginecólogos oncólogos, puede suceder desde explicar complicaciones quirúrgicas, hallazgos, o indicar datos que sugieren progresión del cáncer o aparición de nuevas lesiones.

El impacto que surge en las pacientes, si estas no son dadas adecuadamente, puede conllevar a situaciones de estrés y ansiedad, y en algunas series se han asociado con peores resultados de salud. Sin embargo, hay poca capacitación de médicos sobre cómo nuestras pacientes perciben la entrega y el impacto de tales noticias (4).

En una encuesta hecha a médicos residentes de ginecológica oncología, el 75 % señaló que, habían atendido a más de 12 pacientes en estado terminal, y solo el 42 % informó, que se le enseñó explícitamente a decirle a una paciente que se está muriendo (5).

Esta habilidad se adquiere durante el entrenamiento y se va instruyendo con la experiencia; sin embargo, una revisión de los estudios de oncología ha demostrado que la educación estructurada en cuidados paliativos puede mejorar el nivel de comodidad de los médicos en formación, al dar malas noticias, y esto se describe como percibido por las pacientes (6). Se han desarrollado modalidades en oncología para cubrir las habilidades de comunicación, tales como, dar malas noticias y discutir eventos adversos imprevistos. Una revisión bibliográfica describió un modelo para la capacitación en habilidades de comunicación para residentes de oncología, así como métodos de evaluación, uno de ellos, el Método SPIKES, que consiste en un protocolo de seis pasos para desarrollar malas noticias, Cuadro 1.

Es necesario que no solo se entrene a los médicos en dar malas noticias, sino también de la certeza de aquellas que se transmiten. Una adecuada discusión sobre el pronóstico y los objetivos del tratamiento del cáncer puede proporcionar una base para el manejo eficaz de los síntomas en pacientes con neoplasias ginecológicas avanzadas. También puede brindar la oportunidad de revisar los síntomas anticipados, así como las intervenciones disponibles para aliviar el malestar.

ENFOQUE EN EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS

El objetivo fundamental de los cuidados paliativos es el manejo de los síntomas, estos y la necesidad de su atención, son comunes en los cánceres ginecológicos. La prevalencia de dolor moderado a severo puede llegar al 80 %, en

CUIDADOS PALIATIVOS EN CÁNCER GINECOLÓGICO

Cuadro 1
Método SPIKES

S	Paso 1 S - CONFIGURACIÓN DE LA ENTREVISTA.	<ul style="list-style-type: none"> - Organizar la privacidad. - Involucrar a otras personas importantes. - Establecer conexión con el paciente.
P	Paso 2 P - Evaluación de la PERCEPCIÓN del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es su comprensión de su situación médica?
I	Paso 3 I - Obtener la INVITACIÓN del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cómo le gustaría que le diera la información sobre los resultados de su prueba?
K	Paso 4 K - Dar CONOCIMIENTO e información al paciente.	<ul style="list-style-type: none"> - Proporcionar advertencia = "Me temo que tengo malas noticias ..." - Nivel apropiado de comprensión y vocabulario para el paciente. - Evite la franqueza excesiva y reevalúe la comprensión del paciente.
E	Paso 5 E - Abordar las EMOCIONES del paciente con empatía.	<ul style="list-style-type: none"> - La respuesta empática consta de 4 pasos. - Observar la emoción de parte del paciente e identificar el motivo de la emoción. - Hágale saber al paciente que se ha conectado con la emoción.
S	Paso 6 S . ESTRATEGIA Y RESUMEN.	<ul style="list-style-type: none"> - Determine las especificaciones del paciente metas / miedos. - Establecer planes para abordar, las metas / miedos del paciente.

estadios avanzados; las náuseas y fatiga, también se describen como frecuentes (7). A continuación, se inicia con el manejo del dolor, como síntoma que es presentado en todas estas entidades, luego se desarrollara la presentación y el tratamiento de los síntomas más comunes y las complicaciones que experimentan las pacientes, de acuerdo con cada neoplasia ginecológica

MANEJO DEL DOLOR

El dolor es un síntoma que frecuentemente es experimentado por las pacientes con cáncer ginecológico avanzado; por lo que su manejo es fundamental para una buena calidad de vida. Más del 40 % de las pacientes con cáncer de ovario y el 75 % de las pacientes con cáncer de cuello uterino, presentan dolor relacionado con el cáncer (8). Esta entidad a menudo ocurre en mujeres jóvenes, lo que puede hacer que estas pacientes tengan un mayor riesgo de experimentar angustia. El dolor integra otros aspectos, tipo conductuales, cognitivos, emocionales,

espirituales e interpersonales, a menudo definidas como dolor total.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo definió como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial"(9).

Resulta de importancia caracterizar este síntoma, distinguir el dolor nociceptivo del dolor neuropático. El dolor nociceptivo suele ser agudo y localizado con precisión. El dolor neuropático se debe a una disfunción del sistema nervioso y puede describirse como ardor, hormigueo o punzadas (10).

Una vez realizada la evaluación del dolor, se procede a iniciar un esquema adecuado a la intensidad del dolor de la paciente. La escalera del dolor de la OMS (Figura 1), proporciona un enfoque simple de tres pasos, que ha demostrado que es eficaz para el manejo del dolor hasta en el 90 % de los casos (11). La analgesia debe revisarse y ajustarse periódicamente según la intensidad. El dolor leve se puede tratar con analgésicos no



Figura 1.

opiáceos como acetaminofén, aspirina u otro antiinflamatorio no esteroideo. El acetaminofén debe limitarse a de 4 gr por día y menos (3 g), en pacientes mayores y aquellas con enfermedad hepática. La aspirina puede estar limitada por efectos secundarios gastrointestinales o alergias. Los AINEs, aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal y nefrotoxicidad.

El dolor moderado se puede tratar con una combinación de acetaminofén con un opiáceo, como hidrocodona u oxicodona. Una alternativa sin opiáceos para el dolor moderado puede incluir tramadol (12).

En intensidad de dolor moderado (si la paciente no toma opioides, se puede considerar comenzar con un opioide de acción corta, como oxicodona 5 mg cada 4 horas (h), según sea necesario, morfina IR 5-7,5 mg cada 4 h según sea el caso, o hidromorfona 2 mg por vía oral una vez y reevaluar el dolor en 1 h). Si la paciente toma opioides, considere si la dosis reduce la puntuación de dolor en al menos un 50 %. En caso afirmativo, se puede evaluar aumentar la frecuencia de la dosis. Si no se produce alivio del dolor, aumente la dosis de acción corta en un 50 % y mantenga la misma frecuencia. Reevalúe el dolor dentro de 1 a 2 h para medicamentos orales y 15 minutos (min), para medicamentos intravenosos.

Si el dolor es severo, aumente la dosis en 30 %-50 % de la dosis previa programada o igual a la dosis de opioide calculada para las 24 h previas, la que sea mayor. Calcule los opioides de acción corta como 10 %-20 % de la dosis total, y administrar cada 2 h, según sea necesario.

Para el caso de medicamentos de acción prolongada de los opioides anteriores, son útiles una vez que se puede estimar el uso de la dosis diaria total a partir del uso de acción más corta. Los agentes comúnmente utilizados incluyen sulfato de morfina o cápsulas de liberación prolongada a 15 mg por vía oral cada 12 h, o 20 o 30 mg por vía oral al día. De manera similar, la oxicodona se puede dosificar a 10 mg por vía oral cada 12 h, con tabletas de 20, 40 y 80 mg (13).

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El 15 % de las mujeres con cáncer de cuello uterino, son diagnosticadas con enfermedad avanzada y tienen una tasa de supervivencia a 5 años de solo el 17 %. El cáncer de cuello uterino puede provocar síntomas particularmente graves que interfieren con la calidad de vida (14).

Dentro de estos síntomas podemos citar: Sangrado o secreción vaginal, dolor pélvico o de espalda, ansiedad y depresión, fístulas vesicales o intestinales, edema de extremidades inferiores, trombosis venosa profunda (TVP), disnea por anemia o afectación pulmonar, uremia por obstrucción ureteral y sangrado vaginal. Con respecto a este último se describe taponamiento vaginal, radioterapia, embolización de las arterias uterinas, si no se dispone de embolización dirigida radiográficamente, la laparotomía con ligadura de las arterias uterinas o las divisiones anteriores de las arterias hipogástricas es otra alternativa (15).

La anemia sintomática por pérdida de sangre se puede remediar con transfusiones de sangre, una vez que se detiene el sangrado.

DOLOR

El dolor es a menudo un síntoma muy incapacitante del cáncer de cuello uterino avanzado o recurrente. El malestar generalmente se debe a la infiltración regional de nervios,

músculos y huesos. Los objetivos del manejo del dolor son optimizar las actividades de la vida diaria de la paciente. Es necesaria una adecuada evaluación del dolor para determinar el tratamiento correcto. Generalmente se dispone del uso de medicamentos opioides en cualquiera de sus vías de administración, se conocen efectos adversos comunes que incluyen estreñimiento, prurito, náuseas, somnolencia y erupción cutánea. Debido a que el estreñimiento es casi universal con dosis crecientes de opioides, se debe prescribir simultáneamente un estimulante intestinal. Para el dolor continuo, se deben administrar opioides de liberación prolongada, las dosis deben ser del 50 % al 100 % de las necesidades diarias de las pacientes. Las dosis de avance se prescriben al 10 %-20 % de la dosis diaria total. Es posible que se requiera la admisión en el hospital o en un centro de cuidados paliativos para pacientes internados, para controlar las crisis de dolor intenso (16).

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y ciertos medicamentos antidepresivos, a menudo pueden proporcionar un efecto sinérgico favorable cuando se prescriben al mismo tiempo que los opioides, especialmente para el dolor que se cree que es de origen neuropático.

ANSIEDAD Y DEPRESIÓN

Resultan comorbilidades comunes en pacientes con cualquier tipo de cáncer, deben reconocerse y tratarse de inmediato. Si no es así, el control del dolor y el cumplimiento del paciente con otras terapias importantes pueden verse comprometidos. Generalmente muestran signos y síntomas de angustia que incluyen insomnio, falta de concentración, sentimientos de ira y pérdida de control, preocupación por la enfermedad y la muerte y tristeza por la pérdida de la salud habitual. Una vez detectado estos síntomas, se debe ofrecer la derivación a profesionales de la salud mental. Las terapias eficaces incluyen ansiolíticos, antidepresivos, asesoramiento de apoyo, asesoramiento espiritual y apoyo familiar (17).

FÍSTULAS

El cáncer de cuello uterino avanzado puede causar fístulas urinarias, vesicovaginales con más frecuencia que las fístulas ureterovaginales. Esto generalmente impacta de forma negativa en la vida de la paciente.

La paliación de las fístulas puede lograrse quirúrgicamente mediante la creación de un conducto ureterointestinal o mediante la colocación de nefrostomías percutáneas bilaterales para descomprimir los uréteres. Las fístulas rectovaginales pueden ser el resultado de una lesión por radiación, invasión o la recurrencia del tumor. Una colostomía de derivación es el procedimiento quirúrgico de elección en alguien con una vida útil limitada. El desvío de la colostomía terminal se asocia con menos complicaciones a largo plazo que la colostomía en asa (18).

EDEMA

El edema puede ser anasarca generalizado causado por depleción de proteínas y desnutrición o puede estar localizado en las piernas como consecuencia de una obstrucción linfática y/o venosa, debido a una gran carga tumoral en los ganglios linfáticos pélvicos. El alivio sintomático del edema y las molestias en las piernas se puede lograr mediante el uso de medias de compresión graduada, la elevación de las piernas, la administración de diuréticos es controvertida.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

La TVP puede causar edema secundario. La anticoagulación es el tratamiento estándar para la TVP, a menos que esté médicamente contraindicado. La evidencia actual muestra que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular es más efectiva y segura en pacientes con cáncer, en comparación con la Warfarina (19). A menudo es necesaria una anticoagulación prolongada, porque la TVP suele reaparecer en pacientes con cáncer incurable. La anticoagulación evita una mayor extensión del trombo y promueve la recanalización gradual del vaso a medida que se reabsorbe el trombo. Al mismo tiempo, los vasos colaterales se agrandan para acomodar más flujo

y el resultado neto es el alivio de la hinchazón de las extremidades y una mayor comodidad para la paciente. La anticoagulación continua en pacientes de cuidados paliativos con esperanza de vida limitada es controvertida. Algunas pacientes pueden encontrar las inyecciones diarias dolorosas e incómodas. Si bien la terapia puede proporcionar inicialmente una mejoría de los síntomas, puede tener un uso limitado al final de la vida. La decisión de suspender la terapia de anticoagulación debe tomarse de forma individual, abordando los objetivos específicos de la atención (20).

Debido a que la anticoagulación puede exacerbar la hemorragia por cáncer recurrente en la pelvis o en cualquier otro lugar, los filtros de la vena cava a veces son preferibles para prevenir la embolia pulmonar y pueden usarse cuando la anticoagulación está contraindicada.

COMPLICACIONES PULMONARES DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

En la paciente con cáncer en etapa terminal, la disnea puede ser causada por anemia, derrame pleural, infección, insuficiencia cardíaca o diseminación linfagítica del cáncer. Las transfusiones de sangre pueden mejorar la disnea de la anemia.

La toracocentesis y la pleurodesis, pueden mejorar los síntomas de un derrame pleural maligno (21).

UREMIA

El cáncer de cuello uterino progresivo o recurrente, puede causar uremia secundaria a obstrucción ureteral. La uremia puede provocar náuseas, vómitos, somnolencia, confusión y convulsiones. La uremia no tratada eventualmente es fatal.

La muerte puede retrasarse si la obstrucción ureteral se alivia mediante nefrostomía percutánea o endoprótesis ureterales. Si otras complicaciones de la progresión de la enfermedad han demostrado ser refractarias a la intervención médica o quirúrgica, el alivio de la obstrucción ureteral para proporcionar una excreción mejorada transitoria de ácido úrico y otros productos de

desecho solo prolonga el dolor y el sufrimiento de la paciente. El asesoramiento a la paciente y familia es necesario para identificar el punto en el que una intervención médica adicional es inapropiada en este entorno.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos pueden ser el resultado de la progresión de la enfermedad, así como de varios tratamientos. En la progresión de la enfermedad, la obstrucción mecánica del intestino grueso o delgado puede producir náuseas / vómitos. Las pacientes pueden experimentar ansiedad y náuseas anticipatorias relacionadas con los tratamientos de quimioterapia. El tratamiento previo con antieméticos antes de la quimioterapia a menudo controla las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. La infección, las metástasis del sistema nervioso central y los trastornos metabólicos, como la uremia, también pueden causar náuseas. Es importante identificar la causa de las náuseas / vómitos, para que el tratamiento pueda dirigirse al mecanismo fisiopatológico subyacente.

Las causas metabólicas de náuseas y vómitos pueden aliviarse corrigiendo el desequilibrio metabólico.

En el contexto paliativo, se pueden usar múltiples agentes para el control de las náuseas y los vómitos, incluidas fenotiazinas, butirofenonas (p. Ej., Haloperidol), anticolinérgicos, antihistamínicos, esteroides o antagonistas de 5HT-3 (22).

HIPERCALCEMIA

Es una manifestación paraneoplásica poco común del cáncer ginecológico metastásico, para la cual se debe considerar la hidratación, los diuréticos, los esteroides, los agentes quelantes del calcio y los bifosfonatos.

CÁNCER DE OVARIO

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario, se diagnostican en una etapa avanzada, y después del tratamiento inicial, experimentan la recurrencia de la enfermedad, que eventualmente

se vuelve paliativa (23).

El cáncer de ovario se disemina en todas las superficies de la cavidad peritoneal. La morbilidad y la mortalidad suelen ser un resultado directo de este proceso.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

La obstrucción intestinal es una complicación común del cáncer de ovario avanzado. La obstrucción puede ser parcial o completa y puede ocurrir en uno o varios sitios. Las opciones de tratamiento dependen de la ubicación de la misma, así como del estado funcional general de la paciente y la extensión de la enfermedad. La cirugía debe limitarse a pacientes con un solo sitio de obstrucción y un buen estado general de funcionamiento. El mal estado nutricional y funcional, la carcinomatosis, la edad avanzada, la ascitis y el tratamiento previo extenso con quimioterapia / radiación, son todos indicadores de mal pronóstico (24).

La obstrucción rectosigmoidea localizada, se puede tratar con una colostomía en asa transversal. A menudo, una pequeña incisión en el sitio del estoma, es todo lo que se necesita para identificar el colon proximal dilatado y elevarlo a través de la pared abdominal anterior. Una vez que el sitio del estoma comienza a funcionar, la paciente puede comer y corregir los déficits nutricionales.

Por lo general, múltiples áreas de obstrucción parcial del intestino delgado no son susceptibles de corrección quirúrgica. Los implantes de tumores en la superficie del intestino y el mesenterio provocan adherencias e impiden la peristalsis. Con poca frecuencia, una obstrucción aislada del intestino delgado puede tratarse con resección intestinal y Re-anastomosis. Generalmente el control de los síntomas se convierte en el foco de atención en el tratamiento de la obstrucción intestinal maligna (25). Si bien las sondas nasales pueden proporcionar un alivio inmediato de los síntomas, son incómodas y no son una opción de tratamiento a largo plazo. También puede ser beneficioso disminuir las secreciones gastrointestinales con un octreótide como el análogo de la somatostatina. Las náuseas y los vómitos asociados se pueden controlar mediante la combinación de los fármacos antieméticos.

ASCITIS

El cáncer de ovario tiene la mayor incidencia de ascitis maligna en comparación con otros cánceres. Los factores que contribuyen a la fisiopatología de la ascitis maligna incluyen la obstrucción del drenaje linfático, obstrucción venosa por invasión tumoral del parénquima hepático y permeabilidad vascular. Las estrategias paliativas se centran en eliminar la ascitis para aliviar los síntomas asociados con la distensión, incluidos el dolor, la disnea, la saciedad temprana, la hinchazón de las extremidades inferiores y las náuseas. La paracentesis es la primera opción para el alivio inmediato de la ascitis maligna. Se ha demostrado que los drenajes PleurX, son seguros y eficaces en la ascitis maligna refractaria con un 86 % de funcionamiento hasta la muerte de la paciente, el eventual impacto metabólico es el agotamiento de la albúmina. Sin embargo, la mejora temporal e inmediata de la comodidad de la paciente, suele tener prioridad sobre el estado nutricional a largo plazo de una paciente con enfermedad terminal (26). El uso de diuréticos no ha mostrado valor en estos casos.

ANOREXIA

La compleja fisiopatología de la anorexia - la caquexia, implica vías inflamatorias y cambios metabólicos y hormonales. La anorexia está relacionada con un mal pronóstico, menores tasas de respuesta a la quimioterapia, disminución del estado funcional y disminución de la mediana de supervivencia (27). Deben abordarse las causas reversibles de anorexia, como estreñimiento, dolor, medicamentos, hipercalcemia y mucositis. En las neoplasias ginecológicas avanzadas, la anorexia relacionada con la obstrucción intestinal puede no ser reversible. Los ejemplos de intervenciones farmacológicas incluyen: 1) agentes gastrocinéticos como la metoclopramida, que pueden ser útiles en pacientes con náuseas y saciedad precoz; 2) corticosteroides en dosis bajas que son eficaces para mejorar el apetito a corto plazo (28); y 3) agentes de progesterona como acetato de megestrol, que pueden estimular el apetito y conducir a una mayor sensación de bienestar. El apoyo nutricional parenteral,

podría ser apropiado como una medida a corto plazo en el perioperatorio después del alivio de la obstrucción intestinal u otra intervención. Sin embargo, el apoyo nutricional parenteral a largo plazo rara vez es una medida adecuada en una paciente con deterioro maligno incurable de la función intestinal. Existen riesgos asociados con la nutrición artificial, incluida la sobrecarga de líquidos y la infección.

En las etapas terminales, la falta de sed y hambre es un proceso normal. Los miembros de la familia a menudo malinterpretan esta progresión de la enfermedad, como que permite que la paciente muera de hambre. Se debe educar a la paciente y la familia sobre el curso natural de la enfermedad y que retirar el apoyo nutricional, puede mejorar algunos síntomas.

ESTREÑIMIENTO

El cáncer de ovario hace que las pacientes sean susceptibles al estreñimiento debido a un tumor en la pared intestinal o que la comprime, o debido a una infiltración o daño en la médula espinal, la cola de caballo o los nervios pélvicos. Factores como la inmovilidad, la mala alimentación, la deshidratación y la hipercalcemia, pueden precipitar el estreñimiento.

El estreñimiento también puede ser un efecto adverso de los analgésicos narcóticos, o poca motilidad del colon por afectación del tumor. Las opciones de tratamiento van desde cambios de comportamiento, hasta agentes medicinales. Cuando sea posible, un aumento en la ingesta de líquidos y el ejercicio, pueden ser beneficiosos. Más útil para la paciente con cáncer, es la adición de fibra, estimulantes del colon, y laxantes a su régimen. Antes del tratamiento del estreñimiento, debe descartarse la impactación y la obstrucción. En casos de impactación, son útiles los supositorios de glicerina o los enemas. Las opciones de enemas incluyen agua tibia del grifo, fosfato / bifosfato, espuma de jabón, leche y melaza y aceite mineral. Los enemas de agua flotante, salina o del grifo deben limitarse a 2 durante 24 horas.

En el tratamiento de primera línea del estreñimiento, los ablandadores de heces deben combinarse con laxantes estimulantes, como

las tabletas de docusato sódico y sen. La dosis debe aumentarse con el objetivo de evacuar el intestino blando cada 1-2 días. Si el estreñimiento persiste, se pueden agregar laxantes adicionales al régimen, incluidos bisacodilo, polietilenglicol, lactulosa, sorbitol, hidróxido de magnesio o citrato de magnesio. También se puede considerar el uso de agentes procinéticos como la metoclopramida (29).

DISNEA

Si la disnea es persistente como resultado de una carga tumoral metastásica intratable, el tratamiento se basa en el control de los síntomas. Las terapias no farmacológicas incluyen oxígeno para la hipoxia sintomática, temperaturas más frías, ventiladores y terapia de relajación. La disnea asociada a ansiedad se puede mejorar con la adición de benzodiazepina. Los opioides se utilizan para el tratamiento farmacológico de la disnea. Para una paciente en tratamiento crónico con opioides, la dosis se puede aumentar en un 25 %. Si la paciente no ha recibido opioides, se puede agregar morfina 2,5 mg-10 mg por vía oral o 1-3 mg intravenoso (IV), cada dos horas según sea necesario. Se debe controlar el estado de los líquidos y los síntomas de sobrecarga de líquidos se pueden tratar con diuréticos en dosis bajas (30). Se deben abordar los objetivos de la paciente y la familia con respecto al tratamiento de la insuficiencia respiratoria. Además, brindar orientación sobre el pronóstico y la reversibilidad de la insuficiencia respiratoria y dar apoyo emocional y espiritual, según sea necesario.

CÁNCER ENDOMETRIAL

El cáncer de endometrio es la cuarta neoplasia maligna más común entre las mujeres. Las metástasis suelen afectar los pulmones, las superficies peritoneales de la cavidad abdominal, los ganglios linfáticos fuera de la pelvis, los huesos, el hígado y el cerebro (31).

Las complicaciones de la progresión de la enfermedad pélvica o intraabdominal se tratan de acuerdo con los principios generales descritos anteriormente para el cáncer de cuello uterino u ovario. La recurrencia en otros sitios justifica una intervención basada en síntomas.

METÁSTASIS PULMONARES

Las metástasis pulmonares parenquimatosas suelen ser asintomáticas hasta que se produce la erosión en un bronquio o vaso sanguíneo. La recidiva de localización central en el mediastino o las regiones hiliares puede causar síndrome de la vena cava superior o compromiso de las vías respiratorias grandes. La radioterapia paliativa es una opción terapéutica. Las metástasis a la cavidad pleural pueden causar derrames y disnea posterior. La toracocentesis puede mejorar temporalmente los síntomas pulmonares. Para los derrames recurrentes, el drenaje con tubo de toracostomía y la pleurodesis o VATS subsiguientes, probablemente aliviarán los síntomas del derrame pleural. La colocación de un catéter semipermanente intrapleural también es una opción de tratamiento.

METÁSTASIS ÓSEAS

Las metástasis óseas son relativamente poco frecuentes, a pesar de esto las metástasis esqueléticas causan problemas clínicos importantes, como dolor, fracturas patológicas, hipercalcemia y compromiso de la médula espinal. El tratamiento de las metástasis óseas debe tener como objetivo reducir la morbilidad para mantener la calidad de vida y la independencia funcional de la paciente. El tratamiento debe elegirse en función del estado clínico, el estado funcional y el estado de la enfermedad de la paciente. Se debe considerar el control sistémico de la enfermedad con quimioterapia, si corresponde, ya que se puede esperar que ayude a controlar los síntomas óseos. Para la paliación de las metástasis óseas dolorosas, la radioterapia de haz externo es el tratamiento más común y es altamente eficaz para pacientes con síntomas localizados (32). El tratamiento puede administrarse en fracciones únicas o múltiples según la situación clínica. El control del dolor también se logra mediante el uso de la clásica escalera analgésica de la OMS, centrada en los opioides que aumenta el uso según sea necesario.

HIPERCALCEMIA

Se define como calcio sérico total por encima de 10,2 ajustado para la concentración de albúmina, ocurre en hasta el 30 % de las pacientes con enfermedad maligna (33). Las pacientes con hipercalcemia pueden ser asintomáticas, pero cuando los síntomas están presentes, con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal y pueden incluir náuseas, vómitos, anorexia y estreñimiento. Los síntomas neurológicos pueden comenzar con irritabilidad y depresión y progresar a debilidad muscular, delirio y finalmente coma. Una vez que ocurre la hipercalcemia, el cáncer generalmente está avanzado y la supervivencia anticipada es escasa (6 meses). Por lo tanto, el tratamiento de la hipercalcemia debe realizarse teniendo en cuenta la situación clínica general. El tratamiento de la hipercalcemia con posterior reversión de los síntomas se basa en restaurar el volumen, aumentar la excreción de calcio e inhibir la liberación de calcio por los osteoclastos. La administración de líquidos por vía intravenosa es el primer paso. Una vez que se ha restaurado el volumen, el tratamiento con diuréticos de asa, aumenta la excreción de calcio. Los bifosfonatos son el siguiente paso en pacientes sintomáticas, el método más eficaz para lograr una reducción rápida y sostenida del calcio sérico es utilizar un bifosfonato en combinación con calcitonina (2-8 UI/kg, IM o IV 12 h). Esto debe reservarse solo para pacientes con hipercalcemia grave. Este uso combinado reducirá los niveles de calcio sérico más rápidamente que cualquier fármaco solo.

METÁSTASIS HEPÁTICAS

Suelen ser asintomáticas y con frecuencia se detectan solo después de que se hayan manifestado otros sitios de la enfermedad. En ocasiones, las metástasis hepáticas pueden agrandarse y causar dolor debido a la distensión de la cápsula hepática. Los analgésicos, el bloqueo nervioso regional y la radioterapia hepática completa, pueden proporcionar un beneficio paliativo.

METÁSTASIS CEREBRALES

La detección de metástasis intracraneal ocurre cuando las pacientes presentan síntomas

que requieren intervención. Los síntomas de presentación comunes incluyen, dolor de cabeza (40 %-50 %), convulsiones (10-20 %), náuseas / emesis intratables, o síntomas neurológicos como hemiparesia, alteración de la marcha y cambios visuales (34). La primera línea de terapia para la metástasis cerebral son los esteroides, que reducen el edema cerebral que rodea las metástasis y proporciona un alivio sintomático dentro de las 24 a 72 horas. Las dosis comienzan a las 4-8 mg/día de dexametasona oral para pacientes con síntomas de moderados a graves, que pueden aumentarse a 16 mg / día para los síntomas graves. Para pacientes con síntomas graves, puede exceder los 16 mg / día y aumentar hasta 100 mg / día (35), pacientes sin síntomas no muestran beneficio con estos esquemas de tratamiento. Si se planea radiación, los esteroides deben iniciarse 48 h antes del tratamiento para contrarrestar el posible empeoramiento del edema cerebral y deben continuarse durante el ciclo de radiación, y luego disminuirse gradualmente durante al menos 2 semanas después de la finalización.

CÁNCER DE VULVA Y VAGINA

El cáncer de vulva y el cáncer de vagina, al igual que el cáncer de cuello uterino, tienden a diseminarse localmente antes de que se produzcan metástasis generalizadas. Por lo tanto, se describen síntomas y complicaciones asociados con la progresión de la enfermedad pélvica y sistémica, que causan los otros cánceres ginecológicos; es decir las estrategias de tratamiento paliativo son similares. Se describe en el cáncer vulvar, la ulceración de la piel por un tumor infiltrante que puede tratarse con radioterapia, si la región no se ha tratado previamente con radioterapia en exceso durante un intento inicial de tratamiento curativo. Otras terapias tópicas para las úlceras localizadas incluyen óxido de zinc y apósitos para heridas a base de gel.

FINAL DE LA VIDA

Las pacientes con cáncer ginecológico avanzado viven diferentes situaciones de angustia que son difíciles de manejar en el transcurso de la enfermedad, decisiones que

involucran tratamientos, objetivos de atención y planificación del final de la vida, todo desde el momento del diagnóstico. Predecir el momento de la muerte, aun no es del todo preciso, pero diversos estudios han permitido identificar signos y síntomas terminales comunes.

Se ha descrito como “cuidados de confort”, un conjunto de intervenciones de cuidados paliativos más básicos, que proporcionan un alivio inmediato de los síntomas en una paciente que está muy cerca de la muerte (36).

En la etapa final de la vida, pueden ser causa de sufrimiento algunos síntomas físicos que se presentan, entre los que podemos citar: dolor, disnea, secreciones respiratorias, incontinencia, delirium, xerostomía, disminución de la ingesta oral, náuseas, vómitos, problemas nutricionales, fiebre, dificultad para conciliar el sueño (37).

Una revisión sistemática describió la frecuencia y la aparición de 10 signos clínicos, que fueron divididos en dos categorías: signos tempranos y tardíos. Los primeros signos se observaron con relativa frecuencia e incluyen: disminución del estado funcional, de la ingesta oral y del nivel de conciencia; por su parte los signos tardíos aparecieron solo en los últimos días de vida, entre ellos: períodos de apnea, respiración de Cheyne-Stokes, estertores de muerte, cianosis periférica, ausencia de pulso de la arteria radial, respiración con movimiento mandibular y disminución de la producción de orina, que generalmente se presentan entre la semana y los 3 últimos días de vida. El uso de signos físicos tardíos puede ayudar a los médicos a realizar el diagnóstico de muerte inminente, así como brindar una atención precisa, preparando a las pacientes y familiares para las horas finales de la vida. Mejorar la comunicación con la paciente, cercano a este momento, permitirá determinar los deseos de esta.

CONCLUSIÓN

Las pacientes que padecen cáncer ginecológico cursan con una variedad de síntomas a lo largo de la enfermedad, que impacta generalmente de manera negativa con su calidad de vida.

Los cuidados paliativos se enfocan en el

manejo de los síntomas, la calidad de vida y a ayudar a las pacientes, a guiar las decisiones relacionadas con la enfermedad avanzada.

Existe un reconocimiento y datos cada vez mayores sobre los cuidados paliativos en ginecológica oncológica, con oportunidades desde el control del dolor, hasta la atención al final de la vida. Por lo tanto, es importante integrar de manera temprana estos conceptos para pacientes diagnosticadas con neoplasias ginecológicas avanzadas.

La derivación oportuna a los servicios de cuidados paliativos puede mejorar el control de los síntomas y la calidad de vida sin afectar negativamente la supervivencia.

REFERENCIAS

1. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2016;35(1):96-112.
2. WHO. Definition of palliative care. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/es/>. 2015. Accessed October 1, 2019.
3. Epstein R, Street Jr RL. *Patient Centered Communication in Cancer Care: Promoting Healing and Reducing Suffering.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, NIH Publications; 2007.
4. Barth J, Lannen P. Efficacy of communication skills training courses in oncology: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1030-1040.
5. Lesnock JL, Arnold RM, Meyn LA, Buss MK, Quimper M, Krivak TC, et al. Palliative care education in gynecologic oncology: A survey of the fellows. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):431-435.
6. Kissane DW, Bylund CL, Banerjee SC, Bialer PA, Levin TT, Maloney EK, et al. Communication skills training for oncology professionals. *J Clin Oncol.* 2012;30(11):1242-1247.
7. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES—a six-step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. *Oncologist.* 2000;5(4):302-311.
8. Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: An international collaborative study. *J Pain Symptom Manage.* 1996;12:3-10.
9. Puebla Díaz, F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona).* 2005;28(3):33-37.
10. Landrum LM, Blank S, Chen LM, Duska L, Bae-Jump V, Lee PS, et al. Comprehensive care in gynecologic oncology: The importance of palliative care. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):193-202.
11. WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537492/>.
12. Holmes C, Mitchell A. Palliative care in gynaecological oncology. *Obstetr Gynaecol Reprod Med.* 2017;27.
13. Swarm RA, Paice JA, Angheliescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain. Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;17:977-1007.
14. Bercow AS, Nitecki R, Haber H, Gockley AA, Hinchcliff E, James K, et al. Palliative care referral patterns and measures of aggressive care at the end of life in patients with cervical cancer. *Int Gynecol Cancer.* 2021;31(1):66-72.
15. Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, Igwegbe AO, Eleje LI. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD011000.
16. Krakauer EL, Kane K, Kwete X, Afshan G, Bazzett-Matabele L, Ruthnie Bien-Aimé DD, et al. Augmented package of palliative care for women with cervical cancer: Responding to refractory suffering. *JCO Global Oncology.* 2021;7:886-895.
17. Krakauer EL, Kwete X, Kane K, Afshan G, Bazzett-Matabele L, Ruthnie Bien-Aimé DD, et al. Cervical cancer-associated suffering: Estimating the palliative care needs of a highly vulnerable population. *JCO Global Oncology.* 2021;7:862-872.
18. Sun R, Koubaa I, Johanna Limkin E, Dumas I, Bentivegna E, Castanon E, et al. Locally advanced cervical cancer with bladder invasion: Clinical outcomes and predictive factors for vesicovaginal fistulae. *Oncotarget.* 2018;9:9299-9310.
19. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
20. Tassinari D, Santelmo C, Scarpi E, Tombesi P, Sartori S. Controversial issues in thromboprophylaxis with low-molecular weight heparins in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(2):e3-4.
21. Dudgeon DJ, Shadd J. Assessment and Management of Dyspnea in Palliative Care. In: Basow D, editor. 2013 (UpToDate, Waltham, MA, Ref Type: Online

- Source).
22. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. Palliative Care, Version 2. 2021. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.
 23. Segev Y, Segev L, Schmidt M, Auslender R, Lavie O. Palliative care in ovarian carcinoma patients-a personalized approach of a teamwork: A review. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(4):691-700.
 24. Perri T, Korach J, Ben-Baruch G, Jakobson-Setton A, Ben-David Hogen L, Kalfon S, et al. Bowel obstruction in recurrent gynecologic malignancies: defining who will benefit from surgical intervention. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):899-904.
 25. Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, Schwarze ML. Palliative Surgery for Malignant Bowel Obstruction from Carcinomatosis: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2014;149(4):383-392.
 26. Tapping CR, Ling L, Razack A. Pleur X drain use in the management of malignant ascites: Safety, complications, long-term patency, and factors predictive of success. *Br J Radiol*. 2012;85(1013):623-628.
 27. DeWys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 1980;69(4):491-497.
 28. Kolomainen DF, Barton DP. Surgical management of bowel obstruction in gynaecological malignancies. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(1):55-59.
 29. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: A systematic review. *J Pain*. 2003;4(5):231-256.
 30. Davidson PM, Johnson MJ. Update on the role of palliative oxygen. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(2):87-91.
 31. Schneider JJ, Shroff S, Moser A. Palliative segmental duodenectomy for bleeding, erosive endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):246-248.
 32. Uccella S, Morris JM, Bakum-Gamez JN, Keeney GL, Podratz KC, Mariani A. Bone metastases in endometrial cancer: report on 19 patients and review of the medical literature. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):474-482.
 33. Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of malignancy. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1(4):253-263.
 34. Ratner ES, Toy E, O'Malley DM, McAlpine J, Rutherford TJ, Azodi M, et al. Brain metastases in epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):856-859.
 35. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):103-114.
 36. Blinderman CD, Billings JA. Comfort care for patients dying in the Hospital. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2549-2561.
 37. Hui D, dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Silva TB, Kilgore K, et al. Clinical signs of impending death in cancer patients. *The Oncologist*. 2014;19(6):681-687.

Ginecología oncológica, una nueva especialidad en Venezuela

Oncological gynecology, a new specialty in Venezuela

Franco Calderaro Di Ruggiero¹, Lorenzo J Calderaro Fernández²

RESUMEN

El Programa de Especialización en Ginecología Oncológica (GO), de la Universidad Central de Venezuela (UCV), con sede en el Servicio de Ginecología Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH) (Padre Machado) del IVSS, fue creada e iniciada en esta Institución, y está dirigido a Ginecólogos Obstetras, con el fin de formar recursos humanos en esta área de la Oncología, especializados en el despistaje, diagnóstico, tratamiento, reconstrucción, rehabilitación y seguimiento, de las pacientes con cáncer ginecológico. Esta especialidad, se viene ejerciendo desde hace 50 años en EE.UU, basado en el trabajo de famosos cirujanos ginecólogos como Meigs, Munell y Brunswick, y en Europa, por Ginecólogos Obstetras entrenados para este fin, concluyendo que una buena

formación oncológica con entrenamiento quirúrgico especial podía ser enseñada durante un programa adicional dirigido. En EE.UU y en Europa, se ha establecido que esta especialidad es solo posible dentro de la Ginecología y Obstetricia.

En Venezuela, la (GO) es ejercida por los Cirujanos Oncólogos; sin embargo, hoy en día, también es ejercida por los Ginecólogos Oncólogos, que hemos venido formando.

El programa diseñado para esta especialidad tiene una duración de tres (3) años y es a dedicación exclusiva. El SGO ha sido pionero desde hace más de 40 años, dictando cursos de entrenamiento de (3, 6 y 12) meses en esta área. No obstante, estos cursos no eran suficientes para el manejo tan complejo de la patología ginecológica oncológica, por lo que surge el compromiso de crear un programa de especialización, de tal manera de satisfacer las necesidades de nuestra población afectada, y además, con la finalidad de crear conciencia y de entrenar al especialista en Ginecología y Obstetricia, para el manejo adecuado

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.s4.12>

ORCID: 0000-0002-7101-8481¹

ORCID: 0000-0001-5700-7500²

Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

¹Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo. Jefe del Servicio y Director de los

Recibido: 4 de septiembre 2021

Aceptado: 8 de septiembre 2021

Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (UCV), SOH – IVSS. Miembro Correspondiente Nacional (ANM), Puesto 41. Caracas, Venezuela.

²Estudiante de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Sc Franco Calderaro Di Ruggiero. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel: 0414-262.00.56.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

de estas patologías, asociadas o no al embarazo, por lo que en Venezuela en el 2011, en el SGO del SOH (Padre Machado), decidimos crear y poner en funcionamiento por primera vez en Venezuela, la formación de estos nuevos especialistas en (GO), que actualmente son avalados por la UCV y el Consejo Nacional de Universidades (CNU).

En septiembre de 2020, procedimos a crear y fundar, la Sociedad Venezolana de Ginecología Oncológica (SVGO), que agrupa no solo a (GO), egresados de nuestro Posgrado, sino a otros especialistas en esta área, como Cirujanos Oncólogos, Ginecólogos Obstetras, Radioterapeutas, Oncólogos Médicos, Anatomopatólogos, Radiólogos, entre otros.

Palabras clave: *Ginecología, oncología, posgrados.*

SUMMARY

The Specialization Program in Oncological Gynecology (GO), of the Central University of Venezuela (UCV), based in the Oncological Gynecology Service (SGO), of the Hospital Oncology Service (SOH) (Father Machado) of the IVSS, was created and started in this Institution and is aimed at Obstetrician Gynecologists, to train human resources in this area of Oncology, specialized in screening, diagnosis, treatment, reconstruction, rehabilitation, and follow-up, of patients with gynecological cancer. This specialty has been practiced for 50 years in the USA, based on the work of famous gynecological surgeons such as Meigs, Munell, and Brunswick, and in Europe, by Obstetrician Gynecologists trained for this purpose, concluding that good oncological training with special surgical training, could be taught during an additional directed program. In the USA and Europe, it has been established that this specialty is only possible within Gynecology and Obstetrics.

In Venezuela, the (GO) is exercised by Oncologist Surgeons; however, nowadays, it is also practiced by Gynecologist Oncologists, who we have been training. The program designed for this specialty has a duration of three (3) years and is exclusively dedicated.

The SGO has been a pioneer for more than 40 years, giving training courses of (3, 6, and 12) months in this area. However, these courses were not enough for the complex management of gynecological oncological pathology, so the commitment arises to create a specialization program, in such a way as to satisfy the needs of our affected population, and also, to create awareness and train the specialist in Gynecology and Obstetrics, for the proper management of these pathologies, associated or not with pregnancy, so in Venezuela in 2011, in the SGO of the SOH (Father Machado), we decided to create and put in operation for the first time in Venezuela, the training of these new

specialists in (GO), which are currently endorsed by the UCV and the National Council of Universities (CNU). In September 2020, we proceeded to create and found, the Venezuelan Society of Oncological Gynecology (SVGO), which groups not only (GO), graduates of our Postgraduate, but other specialists in this area, such as Oncologist Surgeons, Obstetrician Gynecologists, Radiotherapists, Medical Oncologists, Pathologists, Radiologists, among others.

Keywords: *Gynecology, oncology, postgraduates.*

INTRODUCCIÓN

Solicitar la autorización para la creación y funcionamiento de una nueva especialidad médica en Venezuela, que este avalada por diferentes organismos como, el Colegio de Médicos del Distrito Metropolitano de Caracas, la Federación Médica Venezolana, el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, entre otros, y además que sea aprobada por la Universidad Central de Venezuela (UCV) y acreditada por el Consejo Nacional de Universidades (CNU), es realmente laborioso, debido a que deben cumplirse una serie de requisitos exigidos, para tal fin.

CUÁLES SON LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA LA CREACIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE UNA NUEVA ESPECIALIDAD

DATOS DEL PROGRAMA

- ✓ **Nombre de la Institución:** UCV
- ✓ **Nombre del Programa:** Ginecología Oncológica
- ✓ **Mención:** No aplica
- ✓ **Sede:** SOH – IVSS (Padre Machado)
- ✓ **Modalidad de estudio:** Presencial
- ✓ **Descripción sinóptica del Programa**
- ✓ **Denominación del Grado que otorga:** Ginecólogo Oncólogo
- ✓ **Áreas del conocimiento:** Ciencias de la Salud
- ✓ **Disciplina:** Ginecología Oncológica

- ✓ **Constancia de aprobación del Consejo Universitario**
- ✓ **Dependencia responsable de la Coordinación del Programa:** CEPFM
- ✓ **Redactor Diseño Curricular:** Dr. Franco José Mario Calderaro Di Ruggiero
- ✓ **Autoridad que hace la solicitud:** Vicerrectorado Académico
- ✓ **Descripción del Diseño Curricular:** Incluye todo el Programa
- ✓ **Convenio Inter Institucional de apoyo al Programa:** UCV - IVSS

CUÁLES SON LOS TRÁMITES QUE DEBEN REALIZARSE

Luego de la redacción del Diseño Curricular, nosotros realizamos la solicitud ante todos los organismos competentes, de **AUTORIZACIÓN** para la **CREACIÓN** de una nueva especialidad en el país, que es la **GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**, y el **FUNCIONAMIENTO** de la misma, a través de la Coordinación de Estudios de Posgrado, de la Facultad de Medicina, de la Universidad Central de Venezuela (UCV), con Sede en el Servicio Oncológico Hospitalario (SOH) "Padre Machado" del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), y a su vez, ante el Consejo Nacional de Universidades (CNU).

El Programa debe ser evaluado y aprobado por el total de las (16) instancias exigidas, que tienen sus respectivas prelación para poder avanzar, de las cuales (11) comprenden desde su inicio en la Sede Hospitalaria, hasta su aprobación por la (UCV), y (5) por el (CNU), hasta su aparición en Gaceta Oficial.

SOLICITUD AL CONSEJO NACIONAL DE UNIVERSIDADES (CNU)

Solicitud de la (UCV) al Consejo Consultivo Nacional de Posgrado (CCNPG) del (CNU), de **Autorización para la Creación y Funcionamiento del Programa de Posgrado en Ginecología Oncológica**, con Sede en el (SOH) "Padre Machado" del (IVSS).

EL PROGRAMA DEBE SER EVALUADO EN ESTE ORDEN, POR LOS SIGUIENTES ENTES

- ✓ Dirección, Comisión Técnica y Comité de Bioética de la Sede (SOH) del (IVSS), donde se dictará el curso de posgrado.
- ✓ Colegio de Médicos del Distrito Metropolitano de Caracas.
- ✓ Federación Médica Venezolana.
- ✓ Dirección de Docencia e Investigación del (IVSS).
- ✓ Unidad de Docencia Académica (Evaluación de Programas) de la Coordinación de Estudios de Posgrado, de la Facultad de Medicina (CEPFM) de la (UCV).
- ✓ Comité de Disciplina de Obstetricia y Ginecología de la (CEPFM) (UCV).
- ✓ Consejo de Facultad (Medicina UCV).
- ✓ Consejo de Estudios de Posgrado (Gerencia de Posgrado) de la (UCV).
- ✓ Presentación del Programa, para su evaluación, además de la exposición oral, ante el Consejo de Estudios de Posgrado, a fin de Justificar la creación y funcionamiento del mismo.
- ✓ Consejo Universitario (Vicerrectorado Académico) (UCV).
- ✓ Consejo Consultivo Nacional de Posgrado del (CNU).
- ✓ Visita y Evaluación de la Sede por el (CNU).
- ✓ Aprobación por el Secretariado Permanente del (CNU).
- ✓ Presentación y Aprobación por el Presidente del (CNU) en sesión ordinaria.
- ✓ **Gaceta Oficial: APROBADO: -No. 42.209 - fecha: 08/08/2017.**

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROGRAMA

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

SEDE: SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS (SOH - IVSS).

CLASIFICACIÓN: Programa de Especialización

TÍTULO QUE OTORGA: Especialista en Ginecología Oncológica

ÁREA: Ciencias de la Salud

DISCIPLINA: Ciencias Clínicas (Ginecología Oncológica)

CUPO POR AÑO: 04 alumnos por Cohorte

DURACIÓN: 3 años (9 Períodos Académicos, de 16 semanas cada uno)

TOTAL DE CRÉDITOS: 139

FECHA DE COMIENZO: 01 de enero de cada año

FECHA DE CULMINACIÓN: 31 de diciembre de cada año

DIRECCIÓN DE LA SEDE: Servicio de Ginecología Oncológica

Servicio Oncológico
Hospitalario del IVSS
Calle Dr. Alejandro Calvo
Lairret, Urb. Los Castaños,
El Cementerio,
Parroquia Sta. Rosalía,
Municipio Libertador,
Distrito Metropolitano,
Caracas.
Telf: 631-21-70

RESPONSABLES: Dr. Franco J. M. Calderaro Di Ruggiero

Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica
Director del Programa de Especialización
Telf.: 0212-603.21.70 y 0414-262.00.56.

Dr. Marko A. Rezić S.

Coordinador del Programa
Telf.: 0212-603.21.70 y 0414-312.48.55.

REDACTOR DEL PROGRAMA: Dr. Franco J. M. Calderaro Di Ruggiero

CORREO ELECTRÓNICO:

ginecologiaoncologicasoh@hotmail.co
francocalderarod@hotmail.com

RECUESTO HISTÓRICO

En el año 2010 un pequeño grupo de Cirujanos Oncólogos, consideramos la posibilidad de hacer realidad, una inquietud que durante años, nos mantenía inconformes de cómo se estaba realizando en nuestro país, el entrenamiento de médicos para el manejo de las pacientes con cáncer ginecológico, y es cuando conociendo mi experiencia en la redacción de Diseños Curriculares de las Especialidades de Cirugía General y Cirugía Oncológica, este última con reconocimiento por la UCV en 2001, me solicitaron, que redactara un programa de especialización en Ginecología Oncológica, motivados por la necesidad de nuestro servicio, del hospital y del país, de entrenar médicos en esta área, capacitados para atender el grave problema de salud pública que representan las neoplasias del área ginecológica.

ASPECTOS GENERALES

Ingresa anualmente por concurso de credenciales, cuatro (4) especialistas, los cuales inician sus actividades en enero de cada año. En vista de que es una especialidad nueva en nuestro país, desde 2013 que fue la primera cohorte hasta el 2020, han egresado diez y siete (17) especialistas en esta área, y se encuentran cursando actualmente, seis (6) estudiantes, dos en cada año del programa de especialización.

Históricamente, el Hospital Oncológico Padre Machado (HOPM), llamado desde mayo de 2008, Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS (SOH – IVSS), viene formando especialistas en diferentes áreas de la oncología, a través de programas de especialización, en: Cirugía Oncológica, Oncología Médica y Radioterapia Oncológica. Sin embargo, en el Servicio de Ginecología (SG), desde hace más de 40 años, se venían dictando cursos de entrenamiento de (3, 6 y 12) meses en esta área. No obstante, este entrenamiento no era suficiente para el manejo tan complejo de la patología ginecológica oncológica, por lo que surgió la necesidad de crear un programa de especialización en esta área, de tal manera de satisfacer las necesidades de nuestra población, y además con la finalidad de crear conciencia y de entrenar al especialista en Ginecología y Obstetricia, en lo que respecta al diagnóstico y tratamiento de este tipo de lesiones, asociadas o no al embarazo, debido a la importancia epidemiológica que representa la incidencia y mortalidad por cáncer ginecológico, sobre todo en nuestro país, donde el cáncer de cuello uterino, representa la segunda causa de muerte por cáncer en nuestras mujeres.

Después de realizar numerosos trámites y de cumplir con los requisitos exigidos por los organismos competentes, en 2010 es aprobado el programa de especialización en Ginecología Oncológica, por la Dirección de Docencia y de Investigación del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, así como por el Colegio de Médicos del Distrito Metropolitano de Caracas. En enero de 2011, previo al concurso de credenciales realizado meses antes, ingresan a la Residencia Asistencial Programada en Ginecología Oncológica, los primeros Ginecólogos Obstetras, de los cuales egresan los primeros tres Ginecólogos Oncólogos formados en nuestro país, en Diciembre de 2013.

En septiembre de 2020, un grupo de Especialistas, encabezados por el Académico, Dr. Franco José Mario Calderaro Di Ruggiero, procedimos a crear y fundar, la Sociedad Venezolana de Ginecología Oncológica (SVGO), la cual es presidida desde entonces por este último, que agrupa no solo a (GO), egresados de nuestro posgrado, sino a otros especialistas en esta área, como Cirujanos Oncólogos, Ginecólogos Obstetras, Radioterapeutas, Oncólogos Médicos,

Anatomopatólogos, Radiólogos, entre otros.

JUSTIFICACIÓN

EL DESARROLLO DE LA GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

La (GO) como especialidad, se desarrolló hace más de cincuenta años en EE.UU, basado en los trabajos de famosos cirujanos ginecólogos como: Meigs, Munell y Brunswick, y la opinión fue que una buena formación oncológica podía ser enseñada durante el entrenamiento adicional. La iniciativa y visión tuvo un gran impacto. Así es como quedó claro que, los médicos especialistas con entrenamiento quirúrgico especial eran requeridos para el tratamiento adecuado de las pacientes con cáncer ginecológico. Dos interrogantes se hicieron presentes: ¿Tiene sentido incluir la Cirugía Ginecológica Oncológica en los Posgrados de Ginecología y Obstetricia? y ¿Realmente la (GO) pertenece a la disciplina de Ginecología y Obstetricia, o son otras las disciplinas necesarias para hacer esta especialidad? (1-4).

La principal razón para comenzar esta especialidad fue quirúrgica. Los Gineco-obstetras fueron frecuentemente criticados por los cirujanos por sus malos resultados en el acto quirúrgico y su alta tasa de complicaciones. Esto no debe sorprender a nadie, debido a que muchos Gineco-obstetras no estaban o todavía no están familiarizados con la anatomía quirúrgica del retro peritoneo (1). Sin embargo, llama la atención de que la Ginecología es la única disciplina quirúrgica abdominal, sin entrenamiento quirúrgico general previo, en su programa de posgrado.

Los Ginecólogos Generales, no recibieron con agrado la evolución de la especialidad de la (GO), ya que eso los comprometía a un mayor grado de preparación. Por mucho tiempo ellos se opusieron a su desarrollo, y especialmente a referir pacientes con cáncer a los Ginecólogos Oncólogos. A pesar del hecho de que en EE.UU se tomó el liderazgo en el desarrollo de esta especialidad, referir pacientes con cáncer ginecológico a los Ginecólogos Oncólogos, continúa siendo un problema. El Ginecólogo Oncólogo todavía no atiende la mayoría de las

pacientes con cáncer y fuera de EE.UU este problema es aún mayor (1-4).

LA GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA COMO UNA DISCIPLINA

En la Unión Europea, se ha establecido que la especialización de la (GO), es solo posible dentro de la especialidad de la Ginecología y Obstetricia (3).

LA ESPECIALIDAD DE LA GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Como fue mencionado previamente, la Ginecología Oncológica comenzó principalmente como una necesidad quirúrgica para nuestras pacientes.

En los años 70, también presenciamos una explosión de conocimientos acerca de la biología del cáncer y la quimioterapia, y como consecuencia, la introducción de muchas nuevas drogas antineoplásicas (1).

El primer cáncer de un órgano interno tratado con radiaciones ionizantes fue el cuello uterino en 1903. A pesar de la competencia que se desarrolló posteriormente entre los cirujanos y los radioterapeutas por los mejores resultados, la radioterapia siempre ha sido reconocida como una especialidad separada (1).

En vista de todos estos cambios, cuatro disciplinas necesitan estar envueltas para el despistaje, diagnóstico y tratamiento de las pacientes con cáncer ginecológico en forma óptima: Ginecología, Cirugía, Oncología Médica y Radioterapia (1).

CUÁL SERÁ EL FUTURO PARA LOS TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

El Ginecólogo Oncólogo de hoy, necesita tener un amplio conocimiento y comprensión de la anatomía quirúrgica del abdomen, pelvis y retroperitoneo. Además, deben tener conocimientos de una gran variedad de técnicas quirúrgicas en general (1-4).

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA EN EL SOH - IVSS

El ejercicio de la medicina en cualquiera de sus ramas lleva el deber y la responsabilidad implícitas de contribuir a la formación de aquellos que nos siguen en el ámbito académico, y a contribuir de manera determinante no solo a la formación básica, si no al mejoramiento periódico y diario de todo aquel que, por vocación, eligió esta opción como vía de realización personal y social. Este aspecto, aunado a una población médica creciente, ávida de conocimientos y superación, y a una necesidad social de preparar los recursos necesarios para el servicio a la comunidad, justifica plenamente los Posgrados y cursos de Ampliación y Entrenamiento. Es en (GO) donde esta situación es más patente, dada la relevancia, prevalencia y frecuencia de la patología quirúrgica en la realidad nacional. Con el apoyo que esta especialidad brinda a las otras ramas médicas, el Cirujano conforma el pilar fundamental en la constitución del equipo multidisciplinario de salud.

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en nuestro país desde 1973, lo cual lo transforma en un grave problema de salud pública. Su incidencia afecta a la edad productiva entre 35 y 54 años (en el 55 % de los casos), aunque ha aparecido en mujeres muy jóvenes (5).

Durante cinco décadas, el cáncer de cuello uterino ha ocupado el primer lugar de las defunciones, y para 1999 según cifras emanadas del Ministerio del poder popular para la Salud (MPPS), representó el 20,37 %, con 1 512 muertes (12,8 por 100 000 mujeres). Para el 2018, en el HOPM, hoy en día llamado SOH, sigue representando la primera causa de muerte, con un 30 % del total de casos atendidos (5).

El cáncer de endometrio, así como el de ovario, han tenido una incidencia in crescendo, en los últimos años, lo que ha aumentado la mortalidad por este tipo de neoplasias.

El despistaje juega un papel importante en el diagnóstico precoz de las enfermedades neoplásicas del área ginecológica, ya que se ha determinado que la tasa de supervivencia a cinco años, en aquellas pacientes que consultan precozmente y se diagnostiquen, se estima en un 90 %, reduciéndose radicalmente entre un

40 % y 50 % cuando consultan y se diagnostican tardíamente.

Actualmente, con el advenimiento de las nuevas técnicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, podemos asegurar que en condiciones óptimas se curan dos de cada tres pacientes afectados de cáncer; así mismo, muchos de los cánceres de mayor incidencia, pueden prevenirse.

El diagnóstico y tratamiento del cáncer, amerita el enfoque multidisciplinario, en el cual interviene un equipo de médicos, integrados por cirujanos oncólogos, radioterapeutas, oncólogos médicos, anatómo-patólogos e inmunólogos, así como el de otros especialistas, que colaboran para tal fin, como los ginecólogos oncólogos (5).

Corresponde al Ginecólogo Oncólogo un papel relevante tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Nuestras líneas de investigación en el SGO facilitan los estudios e investigaciones a los cursantes. A través de los Trabajos Especiales de Grado (TEG), se refleja la formación para las líneas de investigación en esta área.

En la actualidad, las necesidades de ginecólogos oncólogos en nuestro país no están cubiertas, ya que contamos con pocos (cirujanos oncólogos), que nos dedicamos a esta área, y prestamos servicio en nuestra ciudad capital, en los únicos dos hospitales oncológicos de los tres que existen en el país, y que son centros de referencia nacional de pacientes que padecen estas patologías ginecológicas, entre los que tenemos, el cáncer (cuello uterino), el cual representa la mayor incidencia y la segunda causa de muerte en la mujer venezolana, por lo cual se justifica plenamente formar especialistas en esta rama de la oncología, sobre todo para aquellos que ejercerán su especialidad fuera de la ciudad capital, es decir en el interior del país, donde no hay especialistas en GO, a excepción de la ciudad de Valencia, en el Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño, donde hay un SGO, con cirujanos oncólogos, que se dedican a esta área.

Pertinencia Social: Debe existir una relación muy estrecha entre el recurso humano formado y el contexto socioeconómico del país, sobre todo en estos momentos de crisis, en búsqueda siempre, a pesar de nuestros escasos recursos, de mejorar la calidad de vida, haciendo

un diagnóstico precoz; lo que conlleva a una estrecha relación entre la especialización y el perfil profesional requerido.

Cabe destacar, que el SGO, del SOH - IVSS, venía entrenando especialistas en esta área desde 1984, a través de cursos programados en GO, con una duración de (3, 6 y 12) meses; pero luego de tantos años de esfuerzo y de experiencia, decidimos necesario crearlo como especialidad y elevarlo a nivel universitario, con un programa en GO, que comenzó a dictarse en el año 2011, en nuestro Servicio, donde somos los pioneros en el desarrollo de esta especialidad en Venezuela.

Para lograr esto, el enfoque formativo debe estar orientado hacia el desarrollo científico, teórico, crítico y humanístico del médico en una especialidad.

Por lo anteriormente expuesto, se crea en marzo de 2000, en el seno de la Sociedad Venezolana de Oncología, la Sección de Ginecología Oncológica (6); la cual juramenta a la Junta Directiva en julio de 2001, quedando integrada de la siguiente manera, Presidente: Dr. Francisco Medina Echenagucia, Secretario: Dr. Franco Calderaro di Ruggiero, Tesorero: Dr. Jesús Vásquez.

En el período (2008-2010), el Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero, redactor del presente diseño, asumió la Presidencia de la Sección.

PERFIL DEL EGRESADO EN LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

El egresado del programa de Posgrado en la especialidad de GO, como ente crítico y humanístico social, estará capacitado para:

1. Desarrollar capacidades de liderazgo a fin de coordinar y constituir grupos multidisciplinarios, prestando de esta manera su concurso para lograr una atención médica integral.
2. Aplicar principios morales y éticos en el ejercicio de la especialidad en GO.
3. Efectuar el acto médico considerando al individuo, la familia y la comunidad como un ente bio-psico-social.

4. Prestar atención especializada a todos los grupos etarios de la población, teniendo conciencia de sus limitaciones y las del medio en donde se desenvuelve su actividad.
5. Desarrollar competencias para dominar, tanto los procedimientos de despistaje, diagnóstico y tratamiento, así como la reconstrucción, rehabilitación y seguimiento, de la patología quirúrgica ginecológica oncológica más frecuente de la población.
6. Realizar estudios clínicos, epidemiológicos y quirúrgicos en la investigación del cáncer, así como su impacto social, que le permitan una actualización permanente del conocimiento y destrezas, correspondientes a la actuación médico-quirúrgica de las pacientes con cáncer ginecológico.
7. Reconocer la situación y organización de los sistemas de salud en lo referente al aspecto quirúrgico, aportando sus conocimientos y destrezas, con la finalidad de mejorar la calidad de los mismos, ofreciendo el mayor beneficio para las pacientes con estas patologías.
8. Desarrollar conjuntamente con los especialistas en Salud Pública, las acciones programáticas para el control de las localizaciones de cáncer ginecológico que mayormente afectan a la colectividad, con la finalidad de diagnosticar de forma temprana estas patologías.
9. Desempeñar las funciones administrativas para fomentar el rendimiento Institucional y elevar el nivel de asistencia en beneficio de la salud de la población.
10. Desempeñar funciones docentes que contribuyan en la formación de otros miembros del equipo de atención médica: Residentes de nivel inferior, estudiantes de pregrado y personal paramédico y técnico.
11. Participar en la elaboración de Programas Nacionales de Despistaje para diferentes tipos de cáncer ginecológico, así como su habilidad para evaluar los mismos.

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

OBJETIVOS GENERALES

1. Formar especialistas en GO altamente calificados para atender pacientes que presenten patología, agudas, sub-agudas o crónicas, cuya terapéutica es médica o quirúrgica, con razonamientos diagnósticos y terapéuticos actualizados y adecuados en relación con la paciente, la enfermedad, el instituto de prestación de salud y el entorno psico-social del individuo, con sentido moral y ético, acorde al Código de Deontología Médica.
2. Formar especialistas con capacidad de manejar la relación médico-paciente, así como con su grupo familiar y su entorno social.
3. Desarrollar en el especialista capacidades para el análisis, interpretación y evaluación de la información científica actual.
4. Ofrecer a la población, médicos especialistas en GO eficientes con sólidas bases científicas, humanísticas y bioéticas, que puedan dar solución en forma oportuna a pacientes que consultan con patologías neoplásicas del área ginecológica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Formar Ginecólogos Oncólogos capaces de:
 - Identificar por presentación clínica, la patología neoplásica, apoyándose en los conocimientos clínicos y paraclínicos, tanto en casos electivos como de emergencia.
 - Aplicar los conocimientos adquiridos en los criterios diagnósticos y terapéuticos.
 - Comprender el impacto de la enfermedad y del tratamiento sobre la paciente con cáncer ginecológico y su entorno.
2. Suministrar conocimientos y competencias al especialista, que lo capaciten para el trabajo multidisciplinario para contribuir en la mejora del rendimiento Institucional en base a una atención óptima, dentro del ambiente en el cual desarrolle su actividad.
3. Aplicar principios, métodos y conocimientos de las ciencias fundamentales, tales como anatomía, fisiología y fisiopatología, así como de aquellas que se abren campo actualmente, y que se relacionen con la paciente.

- Conocer la anatomía quirúrgica, fisiología y fisiopatología de forma racional y adecuada, y relacionar estas ciencias entre sí.
 - Integrar estas ciencias en el contexto del binomio individuo-enfermedad.
 - Actualizar constantemente los conocimientos sobre los nuevos perfiles que se levanten sobre el ámbito tradicional.
4. Formar al especialista en conocimientos y actitudes para la investigación y la docencia, que le permitan tomar decisiones correctas en el manejo de estas pacientes.
 5. Desarrollar las competencias necesarias para utilizar los métodos experimentales clínicos, epidemiológicos y quirúrgicos, en la investigación del cáncer ginecológico, así como determinar su impacto social, con el fin de formular las recomendaciones médico-sociales más pertinentes.

REQUISITOS DE INGRESO PARA LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

Los requisitos generales de ingreso pautados por la Coordinación de Estudios de Posgrado (CEPG) de la Facultad de Medicina (FM) de la UCV (7) son:

1. Título de Médico Cirujano, obtenido en una Universidad Venezolana.
2. Haber cumplido con el Artículo 8° de la Ley de Ejercicio de la Medicina (Ejercicio Médico rural), aprobado por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, hoy Ministerio del Poder Popular para la Salud.
3. Haber realizado y aprobado el programa de Posgrado Universitario o la Residencia Asistencial Programada, debidamente acreditada en Ginecología y Obstetricia, no menor de tres (3) años de duración.
4. Haber sido seleccionado por concurso de credenciales en el Seno de la CEPG, de la FM, de la UCV, según el Baremo vigente.
5. Demostración del manejo instrumental del idioma inglés (como lo establece el Reglamento de Estudios de Posgrado de la UCV), en su Capítulo VII, Artículos 30 y 31.

6. Cumplir con los requisitos de ingreso establecidos en el Capítulo VII del Reglamento de Estudios de Posgrado de la UCV vigente, y los demás requisitos exigidos por la CEPG, de la FM, de esta casa de estudios.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Participar en concurso de credenciales por medio del Baremo de la CEPG, de la FM, de la UCV, y presentación de las evaluaciones exigidas. La selección se hace por medio de los procesos que establece la Coordinación (8).

REQUISITOS DE PERMANENCIA

El estudiante deberá cumplir con las “Normas Generales de Permanencia de los Cursantes de los Programas de Postgrado de la UCV”, aprobado y vigente, por el Consejo de Estudios de Posgrado (9).

REQUISITOS DE EGRESO

Para obtener el Título de Especialista en GO, el estudiante debe cumplir los requisitos establecidos en el Artículo 33 del Reglamento de Estudios de Posgrado de la UCV, aprobado por el Consejo Universitario de la UCV (10), en la cual se estipula lo siguiente:

1. Cursar las asignaturas del Plan de Estudios del Programa de Especialización en GO, durante tres (3) años, nueve (9) períodos académicos.
2. Obtener la aprobación de 139 unidades crédito, correspondiente a las asignaturas del Programa de Especialización en GO, aprobado por el Consejo Universitario de la UCV.
3. Presentar, defender y aprobar, de acuerdo con las normas del programa, un TEG, asistido por un tutor, dentro de un lapso máximo de tres (3) años contado a partir del inicio de los estudios, de acuerdo con las Normas y Procedimientos para la elaboración del TEG de los Cursos de Especialización de la FM, modificadas y actualizadas por la CEPG en su reunión N° 2011-18 del 14-11-11 y, por el Consejo de la FM en su sesión CF02/12 del 31-01-12. El estudiante podrá solicitar, justificadamente,

una prórroga por el máximo de un año, previo aval del tutor.

4. Cumplir con las Normas Generales de Rendimiento Mínimo Académico para la Permanencia de los Cursantes y para la obtención de Título correspondiente en los Postgrados de la UCV y del programa respectivo.

Trabajo Especial de Grado (TEG) (11)

Es el resultado de una actividad de adiestramiento o de investigación, destinada a la resolución de problemas particulares, que demuestre la capacidad adquirida para la aplicación de los conocimientos en la práctica profesional respectiva.

PLAN DE ESTUDIOS

Duración del Programa: 3 años
Número de Períodos Académicos: 9 períodos, repartidos en 1er., 2do. y 3er. año.
Número de Semanas por Períodos: 16
 Semanas por período
Modalidad: Presencial
Número de Créditos:
 Teóricos: 22
 Prácticos: 117
 Total: 139

DESCRIPCIÓN DE ASIGNATURAS y ACTIVIDADES

TEÓRICO - PRÁCTICAS

ASIGNATURAS DE ACTIVIDADES TEÓRICAS

1. GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA BÁSICA (12-28)

OBJETIVO GENERAL

Dilucidar la información recibida sobre las múltiples patologías que se observan en GO, así como comprender las distintas formas de prevenirlas, diagnosticarlas y tratarlas, al evaluar una paciente.

TIPOS DE ASIGNATURAS

ASIGNATURAS TEÓRICAS	ASIGNATURAS PRÁCTICAS
Ginecología Oncológica Básica	Consulta Externa
Clínica y Terapéutica en Ginecológica Oncológica	Consulta de Cuello Uterino
Metodología de la Investigación	Hospitalización (visitas clínicas)
Estadística	Quirófano

2. CLÍNICA Y TERAPÉUTICA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA (12-28)

OBJETIVO GENERAL

Esta actividad teórica se realizará en el Servicio. Los temas de GO, se discutirán al final de cada presentación.

3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN (29-37)

OBJETIVO GENERAL

Entender la importancia de la Metodología de la Investigación, para recolección de datos, análisis e interpretación de resultados para trabajos de investigación, en pacientes con cáncer ginecológico.

4. ESTADÍSTICA (15-23)

OBJETIVO GENERAL

Comprender la aplicación de la Estadística en la investigación, en el campo de la salud, especialmente en el área de la GO, donde desarrollará niveles de comprensión, para el manejo de las diferentes Variables, Tests y Pruebas, que se aplican en el cálculo de las Probabilidades en las Ciencias de la Salud, así como capacidad para realizar e interpretar, los diferentes estudios Observacionales y Experimentales, y conocer los errores más frecuentes de su aplicación.

ASIGNATURAS DE ACTIVIDADES PRÁCTICAS

1. CONSULTA EXTERNA y 2. CONSULTA DE CUELLO UTERINO (5,12,29-37,38)

Cada consulta tiene su horario y esquema para la atención de las pacientes. Se obtendrá entrenamiento en la realización de las historias de primera, controles sucesivos y las evaluaciones médicas (Interconsultas), que le sean solicitadas.

Se discutirán aquellos casos complejos en conjunto con otros médicos especialistas,

dejando constancia escrita en la historia clínica y en el libro de reuniones existente para tal fin, las conclusiones y decisiones tomadas en la discusión.

3. HOSPITALIZACIÓN (5,12,29-38)

Recibirá entrenamiento diario, en el manejo adecuado de las pacientes hospitalizadas con cáncer ginecológico, con criterios médicos y bases terapéuticas actualizadas.

4. QUIRÓFANO (39-52)

Recibirá entrenamiento en cada intervención quirúrgica en la que participe, como cirujano principal o como ayudante, bien sea en el manejo de la patología benigna o maligna del área ginecológica, familiarizándose con la anatomía quirúrgica de la región pélvica, abdominal y otras adyacentes.

Asimismo, conocerá y se entrenará en las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas, que van desde las más simples hasta más radicales, electivas o de emergencia.

En lo que respecta a la **CIRUGÍA POR VIDEO-LAPAROSCOPIA**, cabe destacar que esta actividad complementa la formación del Ginecólogo Oncólogo, donde desarrollará interés y habilidad (49-51).

Igualmente, **LA CIRUGÍA MENOR**, será realizada en pabellón de acuerdo al cronograma de actividades. Las normas para este procedimiento serán iguales a las aplicadas en la Cirugía Mayor (39-52).

OBJETIVO GENERAL

Dilucidar la habilidad y destreza manual en el manejo quirúrgico de complejidad creciente, de las pacientes con cáncer ginecológico.

PASANTÍAS POR SERVICIOS: (NO SON ASIGNATURAS)

Las Pasantías se realizan por los Servicios especializados afines a la GO, con la finalidad de complementar su formación, y entender la

necesidad de manejar a la paciente con cáncer ginecológico de manera multidisciplinaria.

1. ANATOMÍA PATOLÓGICA (12,22-28,53,54)

Durante esta pasantía, se entrenará en el procesamiento de las muestras, en lo que respecta a la preparación, fijación, corte y coloración de (citologías, bloque celular, biopsias) etc. Realizará disecciones de tejidos, evaluará el macro y micro de las piezas quirúrgicas, así como las biopsias per-operatorias.

OBJETIVO GENERAL

Aplicar las diferentes técnicas en la evaluación de los tejidos, tanto macro como microscópicos, para el adecuado diagnóstico de los cánceres ginecológicos.

2. RADIOTERAPIA (5,12,22-28,55)

Durante esta pasantía, se obtendrá formación sobre los principios básicos de la Radioterapia Oncológica (Cálculo de dosificación de radiaciones y marcaje del campo a irradiar de acuerdo con la patología cancerosa a tratar), en sus aspectos físicos y biológicos, para aplicar la modalidad adecuada en el manejo de la patología ginecológica oncológica (Radioterapia externa, Braquiterapia de alta tasa de dosis o de emergencia), en pacientes ambulatorios y hospitalizados.

OBJETIVO GENERAL

Comprender la importancia de la aplicación de las diferentes modalidades radioterapéuticas y sus indicaciones, en las pacientes con cáncer ginecológico.

3. ONCOLOGÍA MÉDICA (5,12,22-28)

Durante esta pasantía se familiarizará con los principios básicos de la quimioterapia, introducción a las drogas anti-neoplásicas, y los esquemas de tratamiento, así como su

dosificación, en el manejo de la patología ginecológica oncológica, en forma ambulatoria o en sala de hospitalización.

OBJETIVO GENERAL

Comprender el mecanismo de acción de las drogas y de los diferentes esquemas de tratamiento, utilizados en las pacientes con cáncer ginecológico.

4. IMAGENOLÓGÍA: (RADIOLOGÍA, TAC, RMN y ULTRASONIDO) (5,12,22-28)

Durante esta pasantía aprenderá el manejo de los diferentes equipos para la realización de los estudios por imágenes, así como la interpretación de los mismos, con sus respectivos informes, al igual que los estudios de emergencia.

OBJETIVO GENERAL: Interpretación adecuada de los estudios por imágenes.

OTRAS ACTIVIDADES ACADÉMICAS

1. REUNIÓN ANATOMO-CLÍNICA (12,22-28,53,54)

Se discutirán en conjunto con el Servicio de Anatomía Patológica, los hallazgos de biopsias y autopsias de pacientes fallecidas o tratadas en el hospital, con patologías inusuales o causas de muerte insólita. El caso escogido será preparado con suficiente antelación, y se coordinará el enfoque del tema, invitando a los Servicios involucrados, entregándoles un resumen escrito del caso.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo de la reunión es fomentar la discusión y llegar a conclusiones, al dilucidar la información recibida sobre las múltiples complicaciones de que pueden ser objeto las pacientes con patología ginecológica oncológica.

2. SESIÓN DE FICHAS BIBLIOGRÁFICAS (12-28)

La misma dependerá de la programación interna del Servicio. Es una reunión donde se presentan fichas bibliográficas, comentándose los artículos presentados, los cuales deberán corresponder a temas de revistas reconocidas y actualizadas, nacionales o internacionales.

OBJETIVO GENERAL

Entender cómo se investiga, realiza y resume una ficha bibliográfica.

LÍNEAS DE TRABAJO y PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Las líneas de trabajo del programa de Especialización en GO, con sede en el SOH - IVSS, están destinadas a guiar al estudiante de posgrado, a realizar su TEG, estando en relación con el problema al que se intenta dar solución.

Los mismos, discriminados por Servicios, actualmente son los siguientes:

- **RADIOTERAPIA** (5,12,22-28,55)

- Manejo del cáncer de cuello uterino con alta tasa de dosis de Radioterapia externa y Braquiterapia.

- **ONCOLOGÍA MÉDICA** (5,12,22-28)

- Uso de drogas anti-neoplásicas y esquemas de tratamiento, en el manejo de la patología ginecológica oncológica.

- **CIRUGÍA PLÁSTICA y RECONSTRUCTIVA** (39-48)

- Uso de colgajos fascio-cutáneos en reconstrucción de pacientes operadas por cáncer de vulva.
- Uso de colgajos fascio-cutáneos en reconstrucción de pacientes operadas por cáncer de vagina.

- **GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA** (39-48)

- Proyecto de cirugía ginecológica oncológica por vía laparoscópica.
- Protocolo de tratamiento Radio – Quimio – Quirúrgico, en cáncer invasor de cuello uterino estadio II – B.
- Tratamiento integrado en cáncer de cuello uterino.
- Determinación del ganglio centinela en cáncer de vulva, vagina, cuello uterino, endometrio y ovario.
- Cirugía estadificadora para cáncer de ovario.
- Manejo de la NIC 3 con radio – cirugía. Conización con aguja.
- Biopsia percutánea de tumores de ovario sugestivos de malignidad, dirigida por ultrasonido.
- Toma de líquido ascítico o lavado peritoneal para estudio cito-histológico, en pacientes con cáncer de endometrio.
- Disección linfo-ganglionar pélvica y para-aórtica, en pacientes con cáncer de endometrio.
- Disección linfo-ganglionar pélvica y para-aórtica, en pacientes con cáncer de ovario.
- Mapeo linfático en cáncer de ovario.
- Correlación clínica, histológica, imagenológica y anatomopatológica, de Biomarcadores HE4 y Ca125, en pacientes con cáncer de ovario.

Es importante destacar que, en el SGO, del SOH - IVSS, no se hace labor de despistaje, ya que esta se realiza en las Clínicas de Prevención del cáncer, de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela.

NUESTRO COMPROMISO

Formar recursos humanos altamente capacitados y debidamente entrenados, en el manejo de las pacientes con cáncer ginecológico, en lo que respecta a su:

- ⇒ Prevención.
- ⇒ Pesquisa.

- ⇒ Diagnóstico precoz.
- ⇒ Tratamiento.
- ⇒ Reconstrucción.
- ⇒ Rehabilitación.
- ⇒ Seguimiento.

CONCLUSIONES

- ✓ Redactamos y desarrollamos el Programa de Especialización en GO en el 2010, que comenzó a dictarse en 2011, en el SGO, del SOH-IVSS, como una (RAP), y universitaria aprobada (UCV – CNU) en 2016.
- ✓ La Ginecología Oncológica, es una Especialidad nueva en Venezuela, que en sus inicios tuvo críticas.
- ✓ Está dirigida a Ginecólogos Obstetras.
- ✓ Es un Posgrado Universitario, reconocido por la FM, de la UCV.
- ✓ Está acreditada por el CNU.
- ✓ Incluye entrenamiento en:
 - Cirugía General (Digestiva / Urológica)
 - Cirugía Oncológica
 - Ginecología Oncológica
 - Cirugía Vasculat
 - Ginecología y Obstetricia
- ✓ Las grandes Instituciones médicas del mundo, en EE.UU, Canadá y Europa, entre otras, la consideran una Especialidad necesaria, desde hace más de cinco décadas, por los resultados extraordinarios obtenidos en el manejo de las pacientes con cáncer ginecológico.

REFERENCIAS

1. Asociación Argentina de Ginecología Oncológica (Abril 2011). <http://www.aaginonc.or.ar/info.php>.
2. Hoffman, Mitchel S, Bodurka, Diane C. Surgical education and training program development for Gynecologic Oncology: American perspective. *Gynecol Oncol.* 2009;114:S47-S51.

3. Cibula D, Kesic V. Surgical education and training program development for Gynecologic Oncology: European perspective. *Gynecol Oncol.* 2009;114:S52-S55.
4. Gaff BA. Surgical education for Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol.* 2009;114:S45-S46.
5. Medina FE, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, et al. Cáncer de cuello uterino. Consenso nacional para diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venezol Oncol.* 2011;23(2):102-129.
6. Estatuto que rige la Sección de Ginecología Oncológica, de la Sociedad Venezolana de Oncología. 2000.
7. Requisitos de ingreso establecidos en el Capítulo VII del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela vigente, y los demás requisitos exigidos por la Coordinación de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de esta casa de estudios. 2013.
8. Baremo de la Coordinación de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina y presentación de las evaluaciones exigidas. Haciendo la selección por medio de los procesos que establece la Coordinación. 2013.
9. Normas Generales de Permanencia de los Cursantes de los Programas de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela, aprobado por el Consejo de Estudios de Postgrado el 04 de octubre de 2011.
10. Requisitos de egreso establecidos en el Artículo 33 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad Central de Venezuela (UCV), aprobado por el Consejo Universitario de la UCV el 08-05-2013.
11. Normas y Procedimientos para la elaboración del Trabajo Especial de Grado de los Cursos de Especialización de la Facultad de Medicina, modificadas y actualizadas por la Coordinación de Estudios de Postgrado en su reunión N° 2011-18 del 14-11-11 y, por el Consejo de la Facultad de Medicina en su sesión CF02/12 del 31-01-12.
12. Disaia PJ, Creasman WT. *Clin Gynecol Oncol.* 8th edition. Expert consult. 2012.
13. *Ginecología de Williams.* 2009 – Español.
14. Potter VR. *Bioethics the science of survival. Perspectives in biology and medicine.* New York, 1970.
15. *Rev Venezol Oncol.* Caracas, Venezuela. 2010.
16. Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina <http://www.msinfo.info/default/anm>.
17. *Gynecol Oncol: Journal homepage:* www.elsevier.com/locate/ygyno.
18. *Am J Obstet Gynecol:* www.ajog.org.
19. *Internat J Gynecol Obstet.* 2010.

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

20. The Lancet International. 2010.
21. Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol. 2010.
22. Disaia P, Creasman W. Ginecología Oncológica Clínica. 4ª edición. 1994.
23. De Vita F, Hellman S, et al. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5ª edition. 1997.
24. Mirra. Bone Tumors. Williams and Wilking; 1989.
25. Lejeune. Malignant Melanoma. McGraw Hill; 1994.
26. Enzinger. Soft Tissues Tumors. 2nd edition. McGraw Hill; 1995.
27. Di Saia P, Creasman WT. Atlas de cirugía ginecológica. 5ª edición. 1999.
28. Potter VR. Bridge to the future. Englewood cliffs nj: prentice-hall pub. 1971.
29. Principios y guías éticas, para la protección de los sujetos humanos de investigación. Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. EE.UU, 18 de abril de 1979.
30. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
31. Universidad de Granada. Introducción a la bioética. España, 2005.
32. Gracia D. Fundamentos de bioética. Estudios de bioética. Tomo I. Bogotá: Editorial El Buzo; 2001.
33. Gracia D. Profesión médica. Investigación y justicia sanitaria. Estudios de bioética. Tomo 4. Bogotá: Editorial El Buzo; 2002:194.
34. Sánchez-García Z, Marrero-Rodríguez JN, Becerra-Peña O, Herrera- Calleñas D, Alvarado-Peruyero JC. Los principios bioéticos en la atención primaria de salud. Apuntes para una reflexión. Editorial Ciencias Médicas; 2007.
35. Hottois G. Qu'est-ce que la bioéthique? Paris: Librairie philosophique vrin; 2004.
36. Revista de bioética latinoamericana. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela. http://www.saber.ula.ve/revista_bioetica/
37. Centro nacional de bioética. La muerte y la medicina actual. Módulo 5. Curso de ampliación. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Enero 2007:378.
38. Jordan J, Morse A, Sharp F. Integrated Colposcopy: Anderson M. Mosby year book, USA; 1991.
39. Käser O, Hirsch HA, Ikle FA. Atlas de Cirugía Ginecológica. 5ª edición. Marban libros; 1997.
40. Baggish M, Karam M. Atlas de Anatomía de la Pelvis y Cirugía Ginecológica. 2ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A.; 2009.
41. Rock OA, Jones HW. Te Linde. Ginecología Quirúrgica. 10ª edición. 2010.
42. Vergote: Atlas quirúrgico del cáncer ginecológico ignace vergote. Edición 2010.
43. Principios de Cirugía de Schwartz. 6ª edición. Editorial Mac Graw. Hill Interamericana; 1996.
44. Patología Quirúrgica de David Sabiston. 15ª edición. 2 Tomos. Editorial Mac Graw Hill Interamericana; 1998:12-15.
45. Harvey JC, Beathic EJ. Cancer Surgery. Editorial Mac Graw - Hill Interamericana; 1996.
46. Linde T. Cirugía Ginecológica. 7ª edición. 1992.
47. Gallud DG. Surgical Atlas of Gynecologyc Oncology. 1994.
48. Way LW. Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico. 4ª edición. 1985.
49. Cervantes J, Patiño JF. Cirugía Laparoscópica y Toracoscópica. Editorial Mac Graw - Hill Interamericana; 1996.
50. Briceño Pimentel P. Laparoscopia práctica. Caracas: Editorial Disinlimed C.A.; 1991.
51. Sardiñas C. Manual de Técnicas Quirúrgicas Generales y Laparoscópicas. Editorial Disinlimed C.A.; 1998.
52. Daly JM, Cady B. Atlas of Surgical Oncology. Mosby Year Boork; 1992.
53. Kissane J. Anderson's Pathology. 9ª edición. 1990.
54. Blaustein. Textbook of Pathology, 1977.
55. Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L. Radioterapia Oncológica Gurve. 2ª edición. 2008.