# gineco FLASOG

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

REVISTA MÉDICA CON ARTÍCULOS DE REVISIÓN Y CONSULTA

**EDITORIAL**
**CERRANDO CICLOS**
Dr. Jorge Méndez Trujeque

**ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS Y SU IMPACTO EN LA MENOPAUSIA**
Víctor Manuel Vargas Hernández, Lorena Patricia Ferrer Arreola, María Antonia Basavilvazo Rodríguez, María Antonia Valdés Vargas

**INDUCTORES DE LA OVULACIÓN Y RIESGO DE CÁNCER**
Dra. Gina Daniela Porras Ibarra

**PRINCIPIOS Y USOS DE LA HISTEROSCOPIA**
Dra. Alejandra Martínez Schulte

Revista oficial FLASOG

/@FLASOG
www.flasog.org

Noviembre
No. 23 - Año 2021

ALIANZA
FLASOG
PONEMOS TU MARCA
EN DONDE DEBE VERSE
ESCRÍBENOS A
alianza@flasog.org

# COMITÉ EJECUTIVO FLASOG

**DR. NÉSTOR GARELLO**
Presidente

**DR. MIGUEL RUOTI COSP**
Vicepresidente

**DR. MIGUEL A. MANCERA RESÉNDIZ**
Secretario

**DR. CUAUHTÉMOC CELIS GONZÁLEZ**
Tesorero

**DR. LUIS HERNÁNDEZ GUZMÁN**
Presidente Electo

**DR. EDGAR IVÁN ORTIZ LISCANO**
Past President

**DRA. FLORY MORERA**
Directora Científica

**DR. JOSÉ DE GRACIA**
Director Administrativo

**DR. MIGUEL GUTIÉRREZ**
Director Ejecutivo

REVISTA MÉDICA CON ARTÍCULOS DE REVISIÓN Y CONSULTA

# gineco FLASOG

*ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA*

# CONTENIDO

**EDITORIAL**
**CERRANDO CICLOS** pg.5
Dr. Jorge Méndez Trujeque

**ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS Y SU IMPACTO EN LA MENOPAUSIA** pg.7
Víctor Manuel Vargas Hernández, Lorena Patricia Ferrer Arreola, María Antonia Basavilvazo Rodríguez, María Antonia Valdés Vargas

**INDUCTORES DE LA OVULACIÓN Y RIESGO DE CÁNCER** pg.23
Dra. Gina Daniela Porras Ibarra

**PRINCIPIOS Y USOS DE LA HISTEROSCOPIA** pg.37
Dra. Alejandra Martínez Schulte

Esta publicación es editada a través de la FLASOG con artículos de los ginecólogos y obstetras de Latinoamérica. Los análisis, opiniones y comentarios aquí expresados no representan la postura de la Federación Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia. Todos los derechos intelectuales son propiedad de los autores. Los permisos para su reproducción total o parcial son reservados a los mismos. Esta publicación es elaborada por Interactive Marketing S.A. de C.V. con sede en Cancún, México.

iddeas creative mkt.

**EDITOR**
Dr. Jorge Méndez Trujeque (México)

**EDITOR ASOCIADO**
Dr. Néstor Garello (Argentina)
Dr. Ariel Marrufo Soda (México)
Dr. Samuel Karchmer K. (México)

**CONSEJO CONSULTIVO EDITORIAL**
Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz (México)
Dr. Emilio Valerio Castro (México)
Dra. Wendy Cárcamo (Honduras)
Dr. Juan Diego Viillegas Echeverri (Colombia)
Dra. Blanca Lilia Fretes (Paraguay)

**COMITÉ EDITORIAL**
Dr. Paulo Meade Treviño (México)
Dra. Desiree Mostajo Flores (Bolivia)
Dra. María Cecilia Arturo Rojas (Colombia)
Dra. Mercedes Pérez (Venezuela)
Dr. Dalton Ávila Gamboa (Ecuador)
Dra. Ivonne Díaz Yamal (Colombia)
Dr. Alfredo Célis López (Perú)
Dr. Gustavo Ferreiro Delgado (Uruguay)
Dra. Viridiana Gorbea Chávez (México)
Dr. Claudio Sosa (Uruguay)
Dr. Samuel Seiref (Argentina)
Dr. Rodrigo Zamora (México)
Dr. Edgar Iván Ortíz (Colombia)

**Coordinador gráfico**
Lic. Oskar Magaña

**Diseñadora editorial**
Lic. Ximena Miranda

**Coordinadora editorial**
Lic. Teresa Suárez

El consejo editorial de la revista *Gineco FLASOG* invita a los gineco-obstretas latinoamericanos a enviar sus trabajos para publicación; el único requisito es que tengan alguna relación directa con la Ginecoobstetricia. Los trabajos serán recibidos en Word al correo editorial@flasog.org

# CERRANDO CICLOS

**Dr. Jorge Méndez Trujeque**

Abrir y cerrar ciclos, de eso se trata la vida. El ser humano está en constante renovación, buscando nuevas metas a seguir, ideales que alcanzar; el cambio y el movimiento es lo que inyecta de vida a cada momento.

En diversas ocasiones nos preguntamos cómo cerrar un ciclo, pero la realidad es que los ciclos no se cierran de manera absoluta, pues nos encontramos en un constante "ciclo de ciclos" interconectados entre sí. Gracias a esta relación entre ellos es que justo cuando uno termina, el otro inicia y gradualmente el siguiente ciclo será mejor que el anterior.

Las experiencias vividas en cada ciclo, tanto positivas como negativas, van desarrollando en nosotros la capacidad de crecer en todos los aspectos. Es por eso por lo que los ciclos son peldaños de una escalera que no acaba.

Cuando un periodo de tiempo se cierra, usualmente es porque se ha completado un ciclo, se han cumplido metas y todo lo que se deja en ese lapso de tiempo es conocimiento y experiencia. Al cerrar una puerta ya tenemos el conocimiento de cómo manejar lo que encontraremos detrás de la siguiente puerta.

No cerrar círculos es aquello que, aunque haya sido bueno, nos impide dar el siguiente paso. En eso radica la importancia de cerrar círculos para poder abrir otros mejores.

Es inevitable entonces voltear a ver lo que fue y, con la mejor de las suertes, tener en las manos una idea de lo que buscaremos en lo que viene, cargado de conocimientos y experiencia.

Con certeza iniciaremos un nuevo proyecto, un nuevo ciclo, recorriendo la existencia de atrás hacia adelante, conectando cada experiencia para lograr la propia historia y con la capacidad y entendimiento que se sigue escribiendo en esa hoja en blanco para conformar los siguientes capítulos. Con este paso liberamos energía que queda nuevamente a disposición para encontrar otra liga, otro ideal, otro proyecto, otro comienzo.

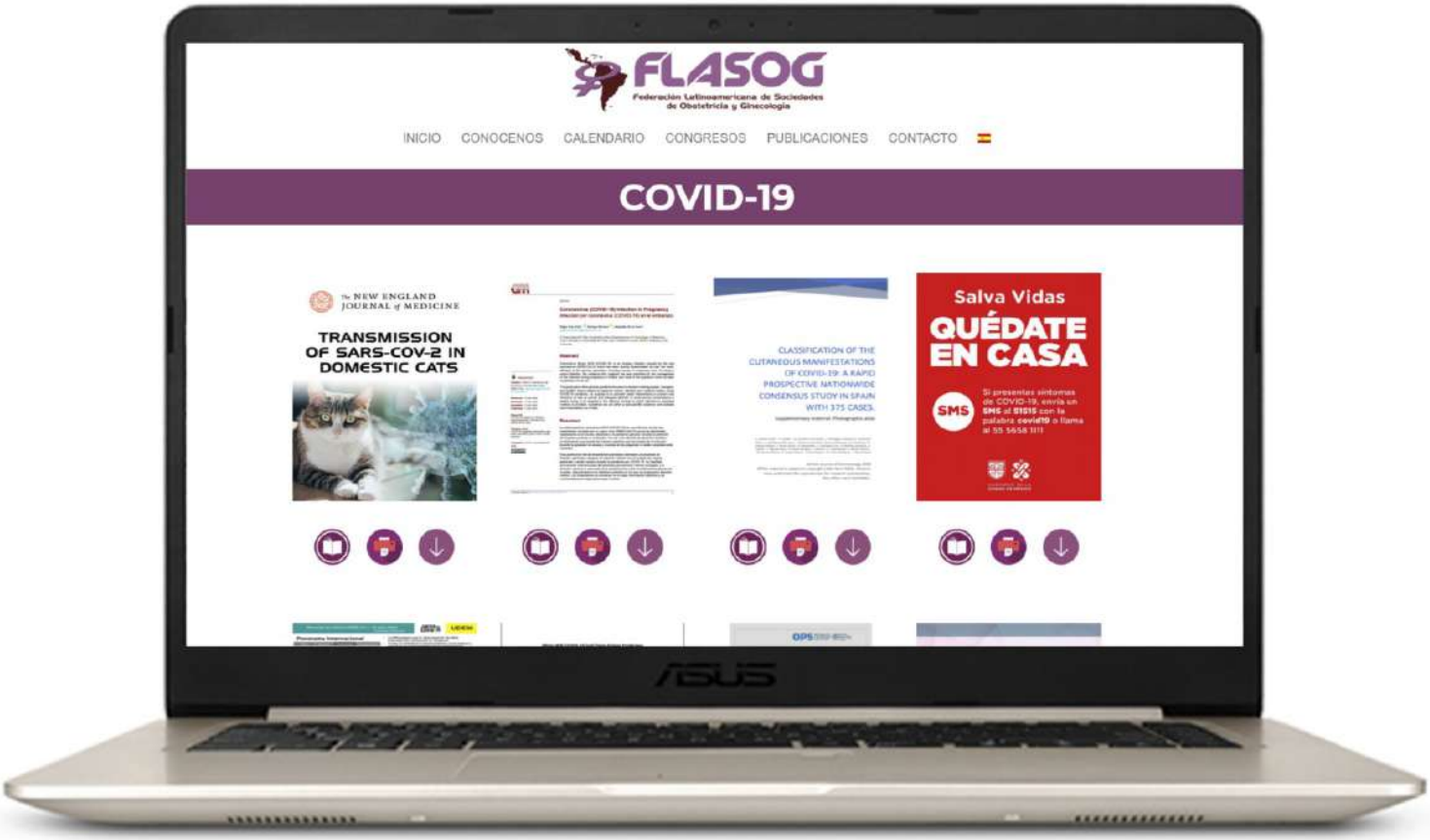
Dicho lo anterior, la revista Gineco FLASOG y su grupo de Editores, valoran mucho la confianza que puso en este proyecto el Comité Ejecutivo; de la misma manera, agradece a los autores de los trabajos que hemos publicado, quienes contribuyendo con su esfuerzo, profesionalismo y dedicación fueron parte medular del éxito logrado. Agradecemos el profesional trabajo del equipo técnico que permitió el diseño digital de nuestra revista, a nuestros patrocinadores y por supuesto, agradecemos mucho la invaluable lealtad de nuestros numerosos lectores.

Misión cumplida.

FLASOG
Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología

# VISITA NUESTRA SECCIÓN

# COVID-19



# ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS Y SU IMPACTO EN LA MENOPAUSIA

Víctor Manuel Vargas Hernández*, Lorena Patricia Ferrer Arreola*, María Antonia Basavilvazo Rodríguez*, María Antonia Valdés Vargas*
* Miembros de la junta directiva de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio (AMEC)
Correspondencia
Víctor Manuel Vargas Hernández
Insurgentes Sur 605-1403, Nápoles, 03810 D.F. México,
Cel. 5552179782
Mail: vvargashernandez@yahoo.com.mx

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en las mujeres en la menopausia y se ven más afectadas una década después en comparación con los hombres. Los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres no se han investigado ni tratado adecuadamente; además, estos eventos suelen ser fatales. Tanto la menopausia como la diabetes mellitus tipo 2 aumentan sustancialmente el riesgo cardiovascular en las mujeres al promover cambios en el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas circulantes. Las subfracciones de lipoproteínas experimentan un cambio después de la menopausia hacia un perfil lipídico más aterogénico, que consistía en hipertrigliceridemia, niveles más bajos tanto de lipoproteína total de alta densidad (HDL) como de su subfracción HDL-2, pero también niveles más altos de HDL-3 y pequeñas partículas de lipoproteínas de baja densidad. El impacto de la diabetes mellitus tipo 2 y la menopausia en el perfil lipídico, los desafíos son determinar las subfracciones de lipoproteínas y su contribución a la evaluación del riesgo cardiovascular en mujeres; es controvertido si los cambios en la subfracción de lipoproteínas son factores de riesgo importantes en el riesgo cardiometabólico y cuyas modificaciones son predominantes: se requieren estudios; aclarar el papel de la determinación de la subfracción de lipoproteínas en la predicción y el manejo del riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, con o sin diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras clave:** menopausia, posmenopausia, lipoproteínas, diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular.

## ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular (ECV), en particular la enfermedad coronaria [1], es la causa más importante de muerte en las mujeres, desarrollándose 10 años más tarde que los hombres [2]. Los factores de riesgo tradicionales están presentes con mayor frecuencia en personas con enfermedad arterial coronaria, en una proporción nada

despreciable. Las calculadoras de riesgo generalmente subestiman el riesgo real de ECV en las mujeres, y los episodios de enfermedad de las arterias coronarias suelen ser fatales [3-5]. La hipercolesterolemia es la principal causa de ECV en ambos sexos [6] y su tratamiento reduce la morbilidad y la mortalidad. Las mujeres posmenopáusicas tienden a deteriorar el perfil lipídico que se vuelve más aterogénico a diferencia de las mujeres premenopáusicas. Después de la menopausia, el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) generalmente aumentan, y estos cambios van acompañados de una disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) con aumento de triglicéridos. Además de estas importantes anomalías lipídicas, también se espera que se produzcan modificaciones en el tamaño y la densidad de estas partículas de lipoproteínas después de la pérdida de la producción hormonal ovárica, lo que explica parcialmente el aumento del riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, particularmente en mujeres con menopausia precoz (antes de los 40 años) por cualquier causa. La hiperglucemia contribuye a un mayor riesgo cardiovascular; con las crecientes tasas de prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 atribuidas al envejecimiento, el estilo de vida actual, junto con la epidemia de obesidad, predispone a diversos trastornos cardiometabólicos asociados con la diabetes mellitus tipo 2 [7-15].

## IMPACTO DE LA MENOPAUSIA Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PERFIL LIPÍDICO ATEROGÉNICO

Al analizar las subfracciones de lipoproteínas para evaluar el riesgo cardiovascular en mujeres con resistencia a la insulina. En hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2, se describió una dislipidemia típica, caracterizada por hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL-c y una mayor proporción de partículas LDL pequeñas y densas, que son más propensas a la oxidación [11]. Los niveles elevados de glucosa también se han asociado con subfracciones de lipoproteínas disfuncionales, que contribuyen a un perfil lipídico más aterogénico en ambos sexos [16]. A pesar de compartir dislipidemias con hombres, las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 tienen una forma más agresiva de enfermedad de las arterias coronarias y son más susceptibles a la muerte por ECV, principalmente por infarto de miocardio [17], lo que requiere un control más riguroso del perfil lipídico, por lo tanto, existe la necesidad de pruebas de laboratorio cuantitativas y / o cualitativas adicionales, para determinar las subfracciones de lipoproteínas, para aclarar algunas diferencias relacionadas con el género; sin embargo, hay pocos datos que describan las subfracciones de lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2 [1,18]; todavía no está claro si los análisis más precisos de las subfracciones de varias lipoproteínas se asocian con una mejor identificación de las mujeres con mayor riesgo, antes y después de la menopausia, con o sin diabetes mellitus tipo 2. Además, la terapia hormonal menopáusica (THM) podría ser un riesgo único para las mujeres.

## ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE RIESGO CARDIOVASCULAR

La revisión de las diferencias en el riesgo cardiovascular y las subfracciones de lipoproteínas en mujeres pre y posmenopáusicas con o sin diabetes mellitus tipo 2, así como las diferencias relacionadas con el género en el metabolismo de los lípidos, su impacto en la menopausia y la diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres, mejora la evaluación de su riesgo cardiovascular; a través de la base de datos PubMed, Google Scholar y Web of Science, se encontró que el riesgo cardiovascular en mujeres con enfermedad arterial coronaria y evento cerebrovascular son las principales causas de muerte en ambos sexos y representan el 25,1% de la mortalidad total [19]. Incluso en mujeres en transición a la menopausia, se han informado tasas de mortalidad más altas después de un infarto de miocardio [20]. Recientemente, el mejor tratamiento [4] contribuye a una disminución del 30% en las mujeres que mueren por eventos cardiovasculares en los países desarrollados [21], aunque todavía causan más muertes que todas las demás causas combinadas. Las

estimaciones del riesgo cardiovascular de los estudios clínicos y las comparaciones de los resultados de género son limitadas; incluso, la frecuencia predomina en los hombres [22]. Además, hay pruebas de que las mujeres no reciben tratamiento y tienen factores de riesgo cardiovascular menos controlados en comparación con los hombres [23], especialmente en personas con diabetes mellitus tipo 2 [24]; incluso la aterogénesis en sí misma podría afectar a hombres y mujeres de manera distintiva. Se sabe que la aterosclerosis implica procesos inflamatorios y trombóticos. En mujeres premenopáusicas, se encontraron núcleos de lípidos más pequeños, menos calcio y ateromas de capa delgada, y los efectos antiinflamatorios relacionados con los estrógenos sobre las placas ateroscleróticas contribuyen a su estabilización; además, la placa en las mujeres tiene menos componentes inflamatorios que en los hombres, lo que implica un desarrollo más lento de placas vulnerables. Las mujeres premenopáusicas con síndromes coronarios agudos a menudo tienen erosión de la placa, mientras que los hombres y mujeres con menopausia muestran con frecuencia el patrón clásico de placa rota seguida de trombosis. En las arterias carótidas, se describió una menor carga de ateroma y placas más estables en las mujeres. A pesar de la capacidad de los estrógenos para estabilizar los efectos protrombóticos en el ateroma. Las razones de las diferencias relacionadas con el género en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis no están claras [25-27].

## EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Hay varias puntuaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular, y la puntuación de riesgo de Framingham es la más utilizada; sin embargo, subestima el riesgo en las mujeres, ya que las personas con aterosclerosis subclínica a menudo se clasifican como de bajo riesgo [28]. La actualización de esta puntuación propone que las mujeres se clasifiquen como "de alto riesgo", "en riesgo" y "con una salud cardiovascular ideal". El riesgo alto se definió por la evidencia clínica de enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y aneurisma aórtico abdominal, o la presencia de equivalentes de riesgo coronario, como enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2, junto con un riesgo cardiovascular predicho de 10 años de ≥10%. Las mujeres en riesgo son aquellas con al menos un factor de riesgo significativo: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, obesidad, mala alimentación, estilo de vida sedentario, antecedentes familiares hereditarios de ECV prematura, síndrome metabólico, evidencia de aterosclerosis subclínica avanzada (calcificación coronaria, placa carotídea o aumento del grosor sanguíneo de la íntima de la arteria media carótida, mala capacidad de ejercicio en la prueba de esfuerzo y / o recuperación anormal de la frecuencia cardíaca); después de detener el ejercicio, enfermedad vascular autoinmune debido a enfermedades sistémicas del colágeno, como lupus o artritis reumatoide, antecedentes de preeclampsia, diabetes gestacional e hipertensión inducida por el embarazo. La "salud cardiovascular ideal" se definió por niveles adecuados de colesterol total y presión arterial, glucosa plasmática en ayunas e índice de masa corporal, comportamientos saludables para el corazón, incluida una dieta saludable, abstinencia de tabaco y actividad física regular (28,29). La incidencia de ECV en mujeres premenopáusicas es significativamente menor que en hombres de la misma edad (1 mujer: 3-10 hombres), pero la tasa aumenta y se vuelve similar a los 65 años y es mayor a los 75 años [30].

Uno de los estudios epidemiológicos que examinó el riesgo cardiovascular en mujeres, informó que el 82% de los eventos coronarios podrían atribuirse a la ausencia de un estilo de vida de bajo riesgo, otro estudio [6] reveló que nueve factores de riesgo representaron el 94% del riesgo atribuible a población, incluyendo tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad abdominal, sedentarismo, bajo consumo diario de frutas y verduras, consumo excesivo de alcohol y bajo índice psicosocial (depresión, locus de control interno o actuar con mayor conciencia y tomando las medidas pertinentes para cuidar su bienestar, era menos probable que erradicara hábitos nocivos y optara por hábitos más saludables), estos factores de riesgo son importantes para

el desarrollo de ECV en ambos sexos; los médicos suelen subestimar el riesgo cardiovascular en las mujeres que no reciben un tratamiento adecuado para las ECV como los hombres [28,31]. Al comparar los géneros después de un infarto de miocardio, en todas las edades, las mujeres tienen más probabilidades de tener antecedentes de hipertensión arterial sistémica; sin embargo, con respecto a otros factores de riesgo, las diferencias de sexo existen solo antes de los 55 años, cuando las mujeres tenían más probabilidades de tener seguridad social, antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca o evento cerebrovascular y la clasificación de Killip en ese momento del ingreso hospitalario por infarto de miocardio, sigue siendo un factor pronóstico importante, lo cual es función de la presencia o ausencia de hallazgos físicos que sugieran disfunción ventricular y se diferencia en 4 clases (I, II, III y IV) para las cuales la mortalidad intrahospitalaria fue del 6, 17, 38 y 81%, respectivamente. Una clase de Killip más alta se asocia con una mayor mortalidad intrahospitalaria, a los 6 meses y al año [4]. Los síntomas clínicos de la enfermedad de las arterias coronarias difieren entre los sexos: los hombres expresan síntomas clásicos como angina, con presión o dolor en el pecho, que puede extenderse a los brazos; mientras tanto, las mujeres tienden a experimentar ardor y dolor agudo en el pecho que pueden extenderse al cuello, la mandíbula, la garganta, el abdomen o la espalda y, con mayor frecuencia, presentan síntomas atípicos [32], lo que aumenta las diferencias de género en la eficacia del tratamiento hipolipemiante. Las estatinas se han asociado durante mucho tiempo con reducciones del colesterol total, LDL-c, con un aumento de la concentración de HDL-c, y reducciones significativas en los resultados cardiovasculares con el uso de estatinas por cada disminución de 1 mmol / L en el LDL-c plasmático (8,9). Las estatinas son igualmente eficaces en ambos sexos para controlar la dislipidemia y reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular [33,34]. El impacto perjudicial de la diabetes mellitus tipo 2 sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular es mayor en las mujeres que en los hombres. En 2011, se informó que la diabetes mellitus tipo 2 era responsable de 281.000 muertes en hombres y 317.000 en mujeres, la mayoría de ellas por causas cardiovasculares [35]. A pesar de ser un fuerte factor de riesgo para ambos sexos, se observa un mayor impacto en la mortalidad por enfermedad coronaria en mujeres que en hombres; su presencia eliminó la diferencia de género en morbilidad y mortalidad cardiovascular, al nivel de riesgo de mujeres con diabetes mellitus tipo 2 en hombres sin diabetes mellitus tipo 2 [36], las mujeres diabéticas necesitan mayor cuidado y tratamiento óptimo de las comorbilidades para controlar los factores de riesgo y disminuir la mortalidad cardiovascular excesiva. La ECV es un problema de salud importante para las mujeres, predominantemente en la menopausia, aunque las mujeres más jóvenes tienen más probabilidades de morir de infarto de miocardio. A pesar de la menor incidencia absoluta en comparación con los hombres, las altas tasas de mortalidad indican la necesidad de mejorar la predicción del riesgo, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de los factores de riesgo y comorbilidades para mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. mujeres. Las tasas de mortalidad aumentadas por la presencia de diabetes mellitus tipo 2 son más prominentes en las mujeres. Es necesario un análisis cuidadoso de las disparidades de género.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

Las determinaciones de subfracciones de lipoproteínas, rutinariamente, las lipoproteínas se han determinado según su densidad molecular en (VLDL, LDL y HDL) para evaluar el riesgo cardiovascular. Se clasifican por su tamaño, carga, función, núcleo lipídico y composición de apolipoproteínas, y los subgrupos resultantes se denominan subfracciones de lipoproteínas. Una proporción considerable de individuos padece. La evaluación de las subfracciones de lipoproteínas y apolipoproteínas (apo) representa una forma de mejorar la predicción del riesgo cardiovascular: mejoran la precisión de la detección de la aterosclerosis, seleccionan el

tratamiento y son útiles para los antecedentes familiares hereditarios de primer grado con aterosclerosis; existen muchas pruebas para la determinación de subfracciones de lipoproteínas. Principalmente en investigación, como ultracentrifugación analítica, perfilado automático vertical VAP-II, ultracentrifugación en gradiente de densidad, electroforesis en gel en gradiente, resonancia magnética nuclear, espectroscopia, cromatografía de inmunoafinidad, electroforesis bidimensional en gel y análisis de movilidad iónica, [58,77]. Las técnicas heterogéneas y la nomenclatura de las subfracciones de lipoproteínas limitan la interpretación de los datos y las comparaciones de los estudios. La ultracentrifugación analítica se ha considerado el estándar de referencia para el análisis de subclases de lipoproteínas por su precisión y reproducibilidad, y se utiliza para la validación de otras técnicas, pero no es factible en la práctica clínica. Este método se basa en la capacidad de las lipoproteínas de flotar cuando se exponen a altas fuerzas gravitacionales. Según las tasas de flotación, se agrupan en cuatro subfracciones de LDL cuyas densidades oscilan entre 1.025 y 1.060g / mL. El VAP-II utiliza un analizador de flujo continuo no segmentado para el análisis enzimático de colesterol en clases de lipoproteínas, lo que permite analizar el perfil con solo 40 µL de plasma. Se pueden identificar cinco subclases para HDL, cuatro para Lp (a), cuatro para LDL, dos para IDL y tres para VLDL. La curva de absorbancia proporciona la distribución de densidad de las clases y subclases de lipoproteínas en el tubo de centrífuga. Los procedimientos son simples y la sensibilidad de la clasificación de la densidad de lipoproteínas es alta, algunos estudios han mostrado una baja correlación del autoperfil vertical con la resonancia magnética nuclear y la electroforesis [7-11]. La electroforesis en gel en gradiente determina la distribución del tamaño de LDL y HDL directamente a partir de muestras de sangre. Según el tamaño de los picos principales y la distribución porcentual, se pueden detectar siete subclases de LDL, desde LDL-1, LDL-2a y LDL-2b más grandes hasta LDL-3a, LDL-3b, LDL-4a más pequeñas y menos densas y LDL-4b, se pueden determinar cinco subclases de HDL, que van desde HDL-3c, HDL-3b y HDL-3a pequeñas y densas hasta HDL-2a y HDL-2b más grandes; da el tamaño de la especie predominante o el tamaño medio. La electroforesis en gel bidimensional mejoró la capacidad de la electroforesis en gel en gradiente al reconocer nuevas subfracciones de HDL: α1, α2 y α3, con tamaños de 11,2, 9,51 y 7,12 nm, respectivamente. Su uso se ha limitado a laboratorios especializados.

Basado en tamaño y carga usando gel de poliacrilamida lineal. La técnica es sencilla y rápida, pero cara [39]. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear permite la cuantificación de subfracciones de lipoproteínas ya que cada partícula de lipoproteínas plasmáticas tiene su propia señal de metil-lípido característica. La resonancia magnética nuclear utiliza un archivo de espectros de lipoproteínas de referencia en un programa informático de mínimos cuadrados lineales. A partir de la forma de la señal de metilo de plasma compuesto, el programa calcula las amplitudes de señal de la subclase. Los tamaños de partícula se derivan de la suma del diámetro de cada subclase multiplicada por su porcentaje de masa relativo. No es necesario separar físicamente las subfracciones, lo cual es una gran ventaja del método. Las subfracciones de lipoproteínas identificadas son [7-11]: para VLDL: VLDL grandes / quilomicrones, VLDL medianas, VLDL pequeñas; para LDL, IDL, LDL grande, LDL mediano pequeño, LDL muy pequeño; para HDL, HDL grande, HDL medio, HDL pequeño La cromatografía y la movilidad iónica se han utilizado con fines de investigación. El primero es capaz de aislar dos subfracciones de HDL a través de su contenido en apolipoproteína AI y apolipoproteína A-II, mientras que el segundo determina las concentraciones de subfracciones de lipoproteínas en función de la movilidad eléctrica diferencial en fase gaseosa de diversas y diferentes técnicas. Los parámetros para expresar las subfracciones de lipoproteínas (concentraciones, distribución porcentual

de las subclases de HDL en relación con el diámetro total o medio de las partículas) deberían explicar parte de los resultados contrastantes en su asociación con la ECV. El hallazgo más consistente es la asociación de subfracciones de HDL determinada por electroforesis en gradiente de gel [39]. La cantidad de HDL grande identificada por resonancia magnética nuclear se ha correlacionado con los resultados de HDL-2b de la electroforesis en gel de gradiente, pero otros componentes de HDL por resonancia magnética nuclear han mostrado correlaciones más débiles [40]. En cuanto al fenotipo LDL, entre la electroforesis en gel de gradiente, el autoperfil vertical, la resonancia magnética nuclear y la movilidad iónica [41]. Usando cualquiera de estos cuatro métodos, se demostró la asociación de LDL pequeñas y densas con la progresión de la aterosclerosis coronaria, la electroforesis en gel de gradiente, la resonancia magnética nuclear y la movilidad iónica confirmaron que las asociaciones eran independientes de las mediciones de lípidos estándar. La comparación de la ultracentrifugación, un nuevo método electroforético y dos métodos independientes de resonancia magnética nuclear indicó que la ultracentrifugación es el método más preciso para la determinación de partículas de LDL con el coeficiente de variación más bajo. La electroforesis mostró una precisión cercana, mientras que la resonancia magnética nuclear mostró el coeficiente de variación más alto [42], las lipoproteínas son heterogéneas incluso dentro de cada subclase y difieren no solo en tamaño, carga y densidad, sino también en su composición de lípidos y proteínas. La lipidómica y la proteómica utilizan la espectrometría de masas para identificar y cuantificar el contenido de lípidos y proteínas en una célula, tejido u órgano, respectivamente [43-45]. Estos métodos implican el uso de tecnología compleja en diversos entornos de investigación e incluso ayudan a determinar la composición típica y anormal de las lipoproteínas [47]. Los cambios en los componentes clave de las lipoproteínas en circunstancias inusuales, como la inflamación crónica y la aterosclerosis subclínica, provocan su remodelación, afectan su funcionalidad y contribuyen al proceso aterosclerótico [48,49].

## APLICACIÓN CLÍNICA DE PRUEBAS DE LABORATORIO

La génesis y el aumento del riesgo cardiovascular enfatizan la importancia de sus determinaciones para mejorar la identificación de aquellos con mayor riesgo [50]. Los métodos de determinación difieren en sus principios básicos, tecnología, complejidad y precisión. Estos límites de diversidad para comparar resultados y asegurar la contribución real a la mejora en la predicción del riesgo cardiovascular, se ha demostrado que la determinación de apolipoproteína mejora la evaluación del riesgo cardiovascular. La concentración de Apo B100 refleja lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL), mientras que apo A-I se ha considerado un sustituto de HDL. La relación Apo B-a-apo A-I proporciona un equilibrio entre las partículas de colesterol aterogénicas y antiaterogénicas y se ha demostrado que es útil como predictor de eventos cardiovasculares [51]. Se ha informado de una menor proporción de apo B a apo A-I en mujeres y hombres premenopáusicos en comparación con las mujeres posmenopáusicas [52]. La lipoproteína (a) tiene una estructura similar a la LDL, que contiene una molécula de apo-B combinada con una apo (a), conocida por disminuir la activación del plasminógeno y la degradación de la fibrina, favoreciendo la trombosis. Se ha considerado un factor de riesgo cardiovascular independiente [53]. No hay diferencias relacionadas con el género en la concentración de lipoproteína (a) y solo se observó un valor predictivo en hombres [54]. Es necesario estandarizar y reducir el costo de las subfracciones de lipoproteínas y las determinaciones de apolipoproteínas para su uso en la práctica clínica, la menopausia y la THM. Las mujeres experimentan modificaciones en el perfil lipídico y el metabolismo de la vida desde la infancia hasta la edad adulta, durante el embarazo y después de la menopausia. El envejecimiento en sí está asociado con un aumento de LDL-c, en parte debido a una reducción en su catabolismo por el hígado,

los niveles más altos de colesterol total, LDL-c y apo-B encontrados después de la menopausia en comparación con la premenopáusica no se explican completamente. por envejecimiento. El análisis transversal de Framingham mostró una mayor concentración de LDL-c en los hombres, como se esperaba, en la posmenopausia en comparación con las mujeres premenopáusicas, el aumento en la concentración de LDL-c se mantuvo después de los ajustes por edad y varios factores de confusión LDL se reducen; el 14-30% de las mujeres posmenopáusicas tienen un predominio de partículas LDL pequeñas y densas en contraste con el 5-7% de las mujeres premenopáusicas. La menor proporción de HDL-c / colesterol total y las proporciones de apo-AI / apo-B, así como la asociación directa de pequeñas partículas de LDL-c con niveles de triglicéridos y asociaciones inversas de HDL-c y Apo-AI con Apo-B se informaron después de la menopausia. El aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se asocia con proporciones más altas de LDL pequeñas y densas. En el período posmenopáusico, la afinidad por el receptor de LDL hepático se reduce en el LDL-c pequeño y denso que es más susceptible a la oxidación, el transporte transepitelial y el depósito en la pared arterial; esta subfracción de LDL se ha considerado durante mucho tiempo un factor de riesgo independiente de ECV, aunque esto todavía es controvertido. El LDL pequeño y denso también se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, particularmente en mujeres (7-11,55), las partículas grandes de HDL, también llamadas HDL-2, juegan un papel esencial en el transporte inverso del colesterol y se consideran cardioprotectores (23-56). En mujeres posmenopáusicas, estas últimas están disminuidas, con predominio de partículas de HDL más pequeñas con depleción de colesterol. Estos no pueden transportar adecuadamente los ésteres de colesterol de regreso al hígado, lo que contribuye a un aumento de las concentraciones de colesterol en sangre. En los hombres, los niveles bajos de partículas HDL-2 (partículas flotantes más grandes) se han asociado con enfermedad de las arterias coronarias, lo que indica lesiones peores y difusas; las mujeres posmenopáusicas tendían a disminuir sus concentraciones totales de HDL-c junto con una disminución de HDL-2, sin diferencias en las concentraciones de HDL-3 en comparación con las mujeres premenopáusicas [12]; se han informado reducciones similares de HDL-2 en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo con cáncer de mama no tratado. Los niveles bajos de partículas grandes de HDL-2 después de la menopausia sugieren que las concentraciones de HDL-2 pueden verse influenciadas por la caída de estrógeno LDL-c y aumento de triglicéridos y concentración de VLDL-c después de la menopausia. Los mecanismos por los cuales los estrógenos interfieren con el metabolismo de los lípidos; que han planteado dudas sobre la utilidad de la THM para prevenir anomalías del metabolismo de los lípidos después de la menopausia, ayuda a prevenir las ECV. Los efectos de los diferentes esquemas MHT sobre el perfil lipídico después de la menopausia [56], pero los que utilizan métodos precisos para la determinación de subfracciones de lipoproteínas son menos numerosos. Un informe en mujeres posmenopáusicas que recibieron THM tratadas con dosis continuas de 0,625 mg de estrógeno equino conjugado con 2,5 mg de medroxiprogesterona (si tenían útero) durante 12 semanas. Las subfracciones de lipoproteínas se midieron mediante resonancia magnética nuclear, espectroscopia al inicio y después del tratamiento, se observaron aumentos significativos en las partículas más grandes de VLDL y HDL, junto con disminuciones en las partículas más pequeñas de HDL y VLDL; pero sin diferencias significativas en las subfracciones de LDL. Otro informe con estrógeno solo o combinado con medroxiprogesterona (1 mg de 17β-estradiol y / o 0,625 mg de estrógeno equino conjugado) durante tres meses en mujeres posmenopáusicas. El THM combinado resultó en un aumento significativo en la proporción de partículas de HDL más grandes en circulación, disminuyendo también la cantidad absoluta de partículas de HDL más pequeñas.

Otros estudios con estrógenos solos en mujeres con menopausia quirúrgica debido a salpingooforectomía bilateral aumentaron el HDL y el HDL2, con resultados mixtos para las partículas de LDL. También se han probado diferentes regímenes de progestágenos o estrógenos y dosis diferentes naturales versus sintéticos, transdérmicos versus orales, cíclicos versus continuos, pero las modificaciones en las subclases de lípidos y lipoproteínas son inconsistentes en los estudios. En otro informe en mujeres posmenopáusicas sanas, confirmaron niveles más altos de partículas grandes de HDL medidos por resonancia magnética nuclear, espectroscopia en usuarias de THM en comparación con no usuarias. A pesar de los niveles más bajos de LDL-c, no hubo diferencias en las subclases de LDL o la calcificación de las arterias coronarias, tener calcificación de las arterias coronarias detectable se asoció con un peor perfil de lípidos tradicionales y un aumento de las subfracciones aterogénicas. Aunque podría esperarse un cambio dependiente de THM en las proporciones de subfracción de lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas, los estudios no han mostrado beneficio en la morbilidad o mortalidad cardiovascular [57-60]. Solo un subconjunto de mujeres en transición a la menopausia que comenzaron la THM inmediatamente después de la menopausia tuvieron algunos efectos beneficiosos [61]. No se recomienda la terapia con estrógenos para tratar la dislipidemia o reducir el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas [62-64]. El envejecimiento y la menopausia provocan cambios en los lípidos (disminución de HDL, especialmente HDL-2, aumento de LDL y triglicéridos pequeños y densos que aumentan el riesgo cardiovascular en mujeres parcialmente controladas por THM, varias preguntas abiertas deben abordarse para mejorar el pronóstico de la enfermedad aterosclerótica Las alteraciones en el perfil lipídico y las subfracciones de lipoproteínas en la diabetes mellitus tipo 2 y en las mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2 comúnmente coexisten con la obesidad y ambas se caracterizan por estados de inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina. Los macrófagos tipo 1 acumulados en el tejido adiposo hipertrófico mejoran la secreción de citocinas proinflamatorias. La salida de ácidos grasos libres a la circulación y la resistencia a la insulina hepática son responsables de la dislipidemia en esta afección [65,66]. Los mecanismos moleculares de los trastornos del metabolismo de los lípidos en la diabetes mellitus tipo 2 involucran microARN, que son moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica después de tran descripción [67]. Cuando los microARN se unen a sus sitios complementarios en las regiones 3 'no traducidas de los ARN mensajeros diana (ARNm), se produce la traducción de los ARNm y la represión o degradación de la transcripción [68], juegan un papel importante en la resistencia a la insulina y la regulación del metabolismo hepático que afecta a los lípidos circulantes (miR-122, miR-33a, miR-33b) y al receptor de lipoproteínas. Se reconoce que la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, a través del micro-ARN miR-34a, la hipertrigliceridemia favorece la aparición de diabetes mellitus tipo 2 [69]. La obesidad y la intolerancia a la glucosa son afecciones fisiopatológicas comunes que generan riesgo cardiovascular relacionado con los lípidos en las mujeres después de la menopausia. Como estados inflamatorios crónicos, estas condiciones contribuyen a la remodelación de las lipoproteínas, que compromete su función, los niveles reducidos de estrógeno contribuyen a la disminución de la sensibilidad a la insulina y agravan los trastornos metabólicos, las mujeres posmenopáusicas obesas con diabetes mellitus tipo 2 son propensas a trastornos que aumentan el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares. La salida de ácidos grasos libres inducida por la obesidad provoca una captación de ácidos grasos libres esqueléticos mediada por insulina y una mayor exposición hepática, lo que produce un aumento de la secreción hepática de VLDL, junto con un aclaramiento retardado de VLDL y quilomicrones, lo que contribuye a la hipertrigliceridemia. Este patrón de VLDL grandes, denominado VLDL-1, da

como resultado un aumento de precursores de LDL-c densos pequeños. El aumento del riesgo de aterosclerosis en mujeres diabéticas posmenopáusicas depende de niveles bajos de HDL-c, hipertrigliceridemia y predominio de pequeñas partículas densas de LDL [70-75]. La diabetes mellitus tipo 2 se agrupa con otros cambios en el espectro del síndrome metabólico, lo que contribuye a una alta mortalidad cardiovascular, el impacto perjudicial de la diabetes mellitus tipo 2 sobre el tamaño de las partículas de LDL es mayor en las mujeres diabéticas que en los hombres. Las mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2 presentan niveles más bajos de partículas grandes de HDL HDL-2 junto con un aumento de las partículas pequeñas de HDL, en comparación con las mujeres normoglucémicas después de la menopausia [18], resume las principales características de las alteraciones estructurales y funcionales del metabolismo lipídico durante el proceso aterogénico y el envejecimiento y el impacto de la diabetes mellitus.

La terapia con estrógenos altera los lípidos y mejora su perfil con resultados de riesgo cardiovascular en ambos, en mujeres con y sin diabetes mellitus tipo 2 [76-78]. Los efectos de la THM sobre los factores de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2, solo unas pocas subfracciones de lipoproteínas evaluaron con resultados contradictorios, con un aumento en el HDL total, predominantemente la subfracción HDL-2, después de la THM combinada, otros no mostraron impacto en la subfracción HDL o LDL. Debido al tamaño limitado de la muestra y los diferentes esquemas de THM utilizados, su efecto sobre la homeostasis de la glucosa sigue siendo cuestionable [77]. Un informe de mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2 mostró que la terapia con estrógenos disminuye la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y mejora el control glucémico [79]; pero no hay consenso, se dispone de datos limitados sobre la distribución de las subfracciones de lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2, con o sin dislipidemia. Los diferentes enfoques farmacológicos de la insuficiencia ovárica aún merecen comparaciones, así como diferentes pruebas para medir las subfracciones de lipoproteínas. El nivel de control glucémico agrega un factor de confusión al comparar que contribuyen parcialmente a resultados inconsistentes. Método de medición de las subfracciones de lipoproteínas para la evaluación del riesgo cardiovascular en mujeres; hasta la fecha, no hay pruebas suficientes para recomendar la determinación de las subfracciones de lipoproteínas en la práctica clínica en ambos sexos con menor o mayor riesgo cardiovascular [79] y tampoco hay evidencia de que esta medida tenga un impacto en las estrategias de tratamiento para la reducción de lípidos [80]. Se ha demostrado previamente que la concentración de partículas basales es más predictiva de futuras enfermedades cardiovasculares que el tamaño de las partículas de LDL; en mujeres posmenopáusicas sanas, se confirmó una asociación independiente de LDL pequeñas y densas con puntuaciones más altas de calcificación de las arterias coronarias, lo que sugiere un beneficio de la adición de la medición de subfracción de lipoproteínas para la predicción de ECV. En mujeres sanas se siguió durante 11 años, el perfil lipídico tradicional, el número y el tamaño de la subclase de lipoproteínas determinados por resonancia magnética nuclear. No se obtuvo ningún beneficio adicional en la predicción del riesgo cardiovascular con la medición de las subfracciones de lipoproteínas después del ajuste por factores de riesgo no lipídicos, se examinó el impacto de las partículas de LDL en los resultados cardiovasculares en ambos sexos, con hallazgos similares [11].

## CONCLUSIONES

Controversias [81] y es cuestionable si la determinación de las subfracciones de lipoproteínas podría ser clínicamente útil. Hay varias pruebas de medición, sus costos son altos y el beneficio sobre las mediciones de lípidos tradicionales es mínimo. Se necesitan estudios prospectivos para demostrar que las ventajas de las subfracciones de lipoproteínas para el perfil lipídico tradicional en prevención primaria y secundaria sobre los resultados cardiovasculares son necesarias. En esta fase

de la menopausia, la vida de la mujer desaparece per se ante el deterioro del perfil lipídico y el aumento de peso es la manifestación frecuente que predispone a las alteraciones metabólicas. Las puntuaciones de riesgo cardiovascular y los médicos subestiman su riesgo, y la mortalidad y morbilidad después de la enfermedad de las arterias coronarias es más alta en las mujeres. En consecuencia, las mujeres reciben un tratamiento inadecuado para las ECV que los hombres. El impacto nocivo de la diabetes mellitus tipo 2 sobre el riesgo cardiovascular es mayor en las mujeres que en los hombres, lo que enfatiza la importancia de mejorar la evaluación del riesgo, especialmente en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2. Dado que las lipoproteínas plasmáticas constituyen un importante factor de riesgo cardiovascular, un análisis más profundo de sus subfracciones ayuda a comprender por qué aumenta el riesgo cardiovascular dependiente de lípidos en las mujeres. Un perfil de lípidos más aterogénico (hipertrigliceridemia, niveles más bajos de HDL-c y HDL-2, niveles más altos de HDL-3 y LDL densos y pequeños son comunes después de la menopausia, y también se esperan modificaciones en las subfracciones de lipoproteínas en presencia de hiperglucemia posmenopáusica). Las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 deben recibir un tratamiento agresivo contra la dislipidemia y otros factores de riesgo. Actualmente, no hay evidencia que respalde que la THM tenga beneficios para reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad en diferentes subgrupos de mujeres. Estudios que incluyen grandes muestras de mujeres posmenopáusicas, con o sin diabetes tipo 2 diabetes mellitus, con diferentes tratamientos y control metabólico, debe realizarse para explicar si el análisis de subclases de lipoproteínas mejora la identificación de pacientes con mayor riesgo; teniendo en cuenta que estas determinaciones son costosas, la costo-efectividad es necesaria para abordar el valor de adición de pruebas de subfracción de lipoproteínas en la práctica clínica.

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:e18–209.
2. Vaccarino V, Parsons L, Peterson ED, et al. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2009;169:1767–74.
3. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. JAMA. 2009;302:874–82.
4. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins and apoli-poproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case–control study. Lancet. 2008;372:224–33.
5. Cholesterol Treatment Trialists (CTT ) Collaboration, Baigent C, Black-well L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670–81.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387–97.
7. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(12):980–92. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00284-3.
8. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(4):199–215. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180.
9. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? Climacteric. 2017;20(4):306–12. https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089.
10. Nappi R.E., Cucinella L. (2020) Long-Term Consequences of Menopause. In: Petraglia F., Fauser B. (eds) Female Reproductive Dysfunction. Endocrinology. Springer, Cham
11. Marília Izar Helfenstein Fonseca, Isis Tande da Silva, Sandra Roberta G. Ferreira Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profle: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? Diabetol Metab Syndr (2017) 9:22 DOI 10.1186/s13098-017-0221-5
12. Anagnostis P, Stevenson JP, Crook D, et al. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. Maturitas. 2015;81:62–8.
13. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009;9:88.
14. Taskinén MR, Bóren J. New insights into the pathophysiology of dyslipi-demia in type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2015;239:483–95.
15. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2013;34:3035–87.
16. Gomez Rosso L, Lhomme M, Meroño T, et al. Poor glycemic control in type 2 diabetes enhances functional and compositional alterations of small, dense HDL3c. Biochim Biophys Acta. 2017;1862:188–95.
17. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetic and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). Int J Endocrinol. 2015;2015:914057.
18. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palavra F. Diabetes abrogates sex differ-ences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:61.
19. World Health Organization. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. In: The top 10 causes of death. Geneva: World Health Organization; 2014. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/. Accessed 09 Feb 2016.

20. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, et al. Age-specific gender differences in in-hospital mortality by type of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2012;109:1097–103.
21. Garcia M, Miller VM, Gulati M, et al. Focused cardiovascular care for women: the need and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2016;91:226–40.
22. Melloni C, Berger JS, Wang TY, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:135–42.
23. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, et al. Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factor may play a different role for different outcomes. Diabetes Care. 2013;36:3162–8.
24. Russo G, Pintaudi B, Giorda C, et al. Age- and gender-related differences in LDL-cholesterol management in outpatients with type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol. 2015;2015:957105.
25. Frink RJ. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. J Invasive Cardiol. 2009;21:270–7.
26. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1561–75.
27. Maas AHEM, Van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Eur Heart J. 2011;32:1362–8.
28. Wenger NK. What do the 2011 American Heart Association guidelines tell us about prevention of cardiovascular disease in women? Clin Cardiol. 2011;34(9):520–3.
29. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1404–23.
30. Zhijuan L, Jianxin C, Liping W, et al. Analysis of high risk factors and characteristics of coronary artery in premenopausal women with coronary artery disease. Int J Clin Exp Med. 2015;8:16488–95.
31. Weiss AM. Cardiovascular disease in women. Prim Care. 2009;36:73–102.
32. National Heart, Lung and Blood Institute. What are the signs and symp-toms of heart disease? In: Heart disease in women. National Heart, Lung and Blood Institute. 2014.
http://http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hdw/signs. Accessed 09 Feb 2016.
33. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, et al. Meta-analysis of statin effects in women versus men. J Am Coll Cardiol. 2012;59:572–82.
34. Kostis WJ. Absolute risk reduction due to statin use according to sex. J Am Coll Cardiol. 2012;60:1580.
35. Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD—summary. Diabetes Vasc Dis Res. 2014;11:133–73.
36. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20:474–80.
37. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. BBA Clin. 2015;3:175–88.
38. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. High-density lipoprotein subfrac-tions—what the clinicians need to know. Cardiology. 2013;124:116–25.
39. Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, et al. Comparability of methods for LDL subfraction determination: a systematic review. Atherosclerosis. 2009;205:342–8.

40. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, et al. High-density lipoprotein sub-classes and their relationship to cardiovascular disease. J Clin Lipidol. 2012;6:496–523.
41. Sninsky JJ, Rowland CM, Baca AM, et al. Classification of LDL pheno-types by 4 methods of determining lipoprotein particle size. J Investig Med. 2013;61:942–9.
42. Hopkins PN, Pottala JV, Nanjee MN. A comparative study of four inde-pendent methods to measure LDL particle concentration. Atheroscle-rosis. 2015;243:99–106.
43. Yang K, Han X. Lipidomics: techniques, applications, and outcomes related to biomedical sciences. Trends Biochem Sci. 2016;41:954–69.
44. Sethi S, Brietzke E. Recent advances in lipidomics: analytical and clinical perspectives. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2016;27(128–129):8–16.
45. Aslam B, Basit M, Nisar MA, et al. Proteomics: technologies and their applications. J Chromatogr Sci. 2017;55:182–96.
46. Bancells C, Canals F, Benítez S, et al. Proteomic analysis of electronega-tive low-density lipoprotein. J Lipid Res. 2010;51:3508–15.
47. Vaisar T. Proteomics investigations of HDL: challenges and promise. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10:410–21.
48. Salazar J, Olivar LC, Ramos E, et al. Dysfunctional high-density lipopro-tein: an innovative target for proteomics and lipidomics. Cholesterol. 2015;2015:296417.
49. Chang CT, Yang CY, Tsai FJ, et al. Mass spectrometry-based proteomic study makes high-density lipoprotein a biomarker for atherosclerotic vascular disease. Biomed Res Int. 2015;2015:164846.
50. Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size? Int J Cardiol. 2006;107:166–70. 86. Lőrincz H, Katkó M, Harangi M, et al. Strong correlations between circulating chemerin levels and lipoprotein subfractions in nondiabetic obese and nonobese subjects. Clin Endocrinol. 2014;81:370–7.
51. Huang F, Yang Z, Xu B, et al. Both serum apolipoprotein B and the apolipo-protein B/apolipoprotein A-I ratio are associated with carotid intima-media thickness. PLoS ONE. 2013;8:e54628.
52. Anagnostis P, Stevenson JC, Crook D, et al. Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. Clin Endocrinol. 2016;85:733–40.
53. Liu L, Boffa MB, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) inhibits in vitro tube formation in endothelial cells: identification of roles for Kringle V and the plasminogen activation system. PLoS ONE. 2013;8:e52287.
54. Lamon-Fava S, Marcovina SM, Albers JJ, et al. Lipoprotein(a) levels, apo(a) isoform size, and coronary heart disease risk in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res. 2011;52:1181–7.
55. Mora S, Otvos JD, Rosenson RS, et al. Lipoprotein particle size and con-centration by nuclear magnetic resonance and incident type 2 diabetes in women. Diabetes. 2010;59:1153–60.
56. Williams P, Feldman D. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. Atherosclerosis. 2011;214:196–202.
57. Martin SS, Khokhar AA, May TH, et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention: the Lipoprotein Investigators Collaborative. Eur Heart J. 2015;36:22–30.
58. Swiger KJ, Martin SS, Blaha MJ, et al. Narrowing sex differences in lipoprotein cholesterol subclasses following mid-life: the very large database of lipids (VLDL-10B). J Am Heart Assoc. 2014;3:e000851.
59. Ottosson UB. Oral progesterone and estrogen/progestogen therapy. Effects of natural and synthetic hormones on subfractions of HDL
60. Perrone G, Brunelli R. Prevention and treatment of cardiovascular dis-ease in women: the obstetric-gynecologist's point of view. Ther Apher Dial. 2013;17:162–8.

61. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al. Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. Atherosclerosis. 2016;254:282–90.
62. Wenger NK. Drugs for cardiovascular disease prevention in women: implications of the AHA guidelines—2007 update. Drugs. 2008;68:339–58.
63. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the preven-tion of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45:1545–88.
64. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for prevent-ing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 1010;2015:CD002229. doi:10.1002/14651858.
65. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and meta-bolic disease. J Clin Investig. 2011;121:2111–7.
66. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. Cell Metab. 2012;15:635–45.
67. Massart J, Katayama M, Krook A. Micromanaging glucose and lipid metabolism in skeletal muscle: Role of microRNAs. Biochim Biophys Acta. 2016;1861(12 Pt B):2130–8.
68. Vienberg S, Geiger J, Madsen S, et al. MicroRNAs in metabolism. Acta Physiol 2017, 219, 346–361
69. Kong L, Zhu J, Han W, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study. Acta Diabetol. 2011;48:61–9.
70. Verges B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? Diabetologia. 2015;58:886–99.
71. Sánchez-Quesada JL, Vinagre I, De Juan-Franco E, et al. Impact of the LDL subfraction phenotype on Lp-PLA2 distribution, LDL modifica-tion and HDL composition in type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:112.
72. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. Science. 2016;351:1166–71.
73. Hildebrand RB, Lammers B, Meurs I, et al. Restoration of high-density lipoprotein levels by cholesteryl ester transfer protein expression in scavenger receptor class B type I (SR-BI) knockout mice does not normalize pathologies associated with SR-BI deficiency. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1439–45.
74. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. Womens Health. 2012;8:155–67.
75. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, et al. Lipid and non-lipid cardiovas-cular risk factors in postmenopausal type 2 diabetic women with and without coronary heart disease. J Endocrinol Investig. 2014;37:261–8.
76. Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, et al. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary athero-sclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. Metabolism. 2010;59:1794–800.
77. Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, et al. Effects of hormone replace-ment therapy on insulin resistance in postmenopausal diabetic women. Open Access Maced J Med Sci. 2016;4:83–8.
78. Boukhris M, Tomasello SD, Marzà F, et al. Coronary heart disease in postmenopausal women with type II diabetes mellitus and the impact of estrogen replacement therapy: a narrative review. Int J Endocrinol. 2014;2014:413920.
79. Xu Y, Lin J, Wang S, et al. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. Kaohsjung J Med Sci. 2014;30:350–61.
80. Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. J Clin Lipidol. 2011;5:338–67.
81. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipidol. 2010;21:305–11

# PMN PROMENAL

## Somos la única empresa que apoya al 100% a sus clientes durante la pandemia COVID-19

### Nuestros servicios en todas las coberturas:

*Asesoría médico legal 24/7

*Patrocinio ilimitado de abogados especialistas en medicina legal

*Representación legal:
- *Penal
- *Civil
- *Administrativa

*Pagos de garantías procesales

*Pago de reparación del daño

*Cobertura en todo México

### En pandemia **COVID** sin costo a nuestros afiliados

Trámite y presentación de:

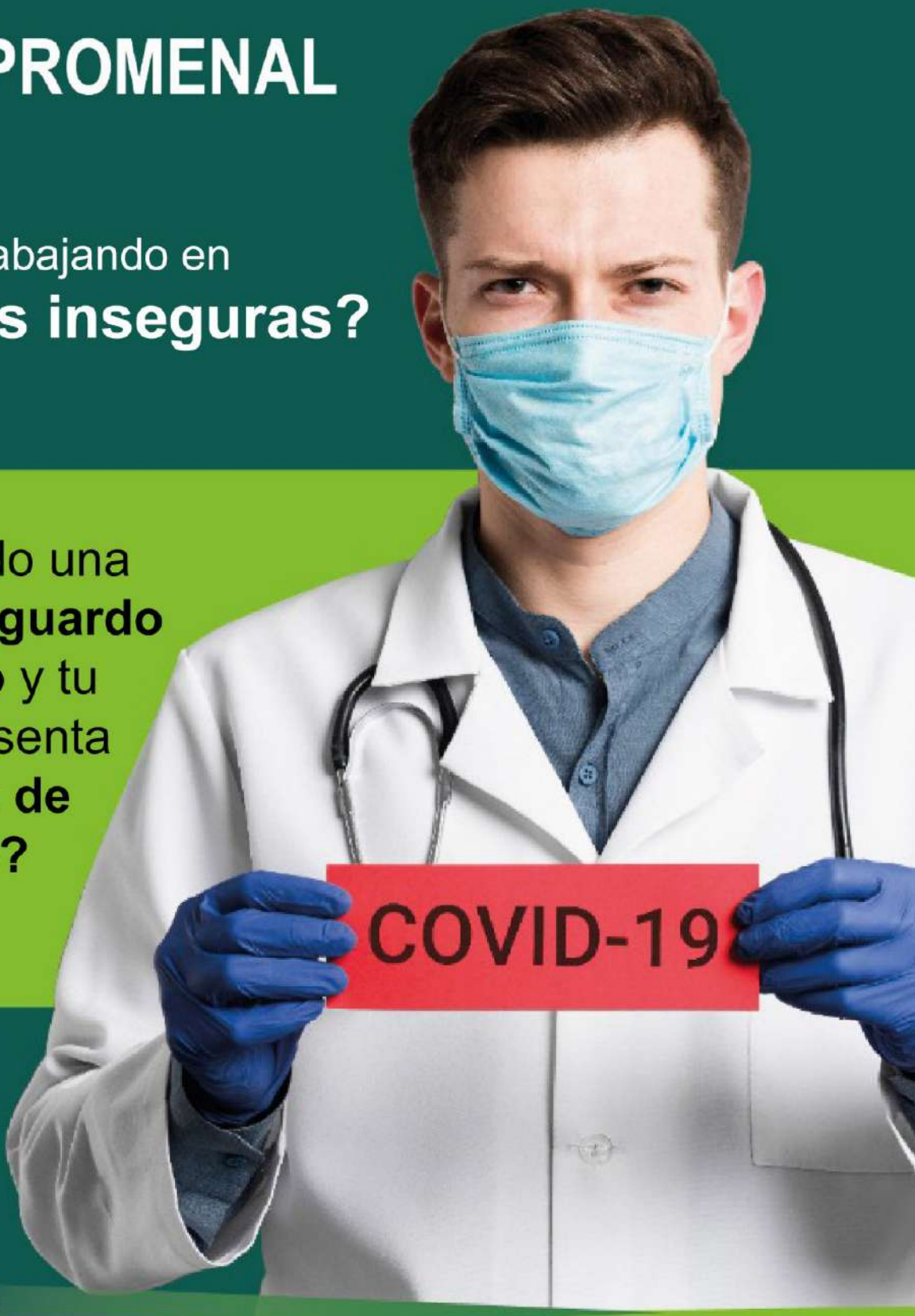
*Oficios y amparos por:
- *Falta de equipo de protección
- *Discriminación
- *Negativa de riesgo de salud
- *Rescisión de contrato
- *Violación de tus derechos

**CENTRO DE ATENCIÓN JURÍDICA 24/7**
**800 087 2766**
**www.corporativopmn.com**

# PROMENAL

¿Estás trabajando en
**condiciones inseguras?**

¿Te han negado una licencia de **Resguardo Domiciliario** y tu trabajo representa **alto riesgo de contagio?**




**PROMENAL** te ayuda. Comunícate con tu asesor, quien te brindará el apoyo profesional que necesitas

www.corporativopmn.com
Facebook: Corporativo PMN

# INDUCTORES DE LA OVULACIÓN Y RIESGO DE CÁNCER

Dra. Gina Daniela Porras Ibarra

## Introducción

1. Relación entre las hormonas esteroideas y el cáncer
2. Fármacos inductores de la ovulación
3. Inductores de la ovulación y cáncer de mama
4. Inductores de la ovulación y cáncer de ovario
5. Inductores de la ovulación y tumores de ovario limítrofes
6. Inductores de la ovulación y cáncer de endometrio
7. Inductores de la ovulación y cáncer de cérvix
8. Inductores de la ovulación y cáncer de tiroides
9. Inductores de la ovulación y cáncer de piel
10. Inductores de la ovulación y cáncer de colon
11. Inductores de la ovulación y linfoma no Hodgkin

Conclusión

## Introducción

Los fármacos para estimular la ovulación se han utilizado ampliamente desde principios de la década de 1960 y su uso ha aumentado en los últimos años. Se informa que en Estados Unidos una de cada siete parejas heterosexuales padece infertilidad (NICE, 2013). En los países menos desarrollados, se ha informado que la prevalencia es del 6.9% al 9.3% (Boivin, 2007). En México se ha estimado que existen 1.5 millones de parejas con infertilidad (CONAPO, 2007). Se presume que las diferencias en la prevalencia de la infertilidad en diferentes poblaciones de los países industrializados se deben principalmente a las diferencias en las definiciones y métodos de medición utilizados. La infertilidad se ha definido como la imposibilidad de concebir después de tener relaciones sexuales frecuentes sin protección durante un año en ausencia de causas conocidas de fertilidad [1]. La infertilidad puede ser de causa femenina, masculina o mixta cuando afecta a ambos miembros de la pareja. No existe siempre una causa única y generalmente son causas relativas, que pueden afectar a uno o ambos miembros de la pareja. Se estima que existen dos o más causas, en casi un 30% de los casos.

Las mujeres infértiles suelen estar expuestas a fármacos para inducir la ovulación a dosis altas durante largos períodos de tiempo. En los últimos 20 años, diferentes estudios empiezan a cuestionar la seguridad de estos fármacos y su relación con distintos tipos de cáncer, debido al aumento de la infertilidad y el consiguiente aumento en el uso de medicamentos inductores de la ovulación en los últimos años [2].

## 1. Relación entre las hormonas esteroideas y el cáncer

En general, el cáncer se produce como resultado de la división de las células mutadas. Por lo tanto, las hormonas y cualquier factor que estimule el crecimiento de las células pueden afectar la aparición de cáncer. La relación entre las hormonas esteroideas y algunos tipos de cánceres, como el cáncer de mama y de endometrio, está bien documentada [2]. Los factores de riesgo reproductivos y hormonales, como la menarquia temprana, la menopausia tardía, el uso terapia de reemplazo hormonal y el índice de masa corporal (IMC) posmenopáusico alto contribuyen a una mayor exposición de por vida al estrógeno y ha sido vinculado a un mayor riesgo de cáncer de endometrio, mama y ovario. Aunque la fuerza de la evidencia y la magnitud de las asociaciones observadas varía según el sitio del cáncer.

El estrógeno puede contribuir a la aparición de cáncer al afectar la duplicación de la mitosis de las células epiteliales. Este aumento de la actividad mitótica puede desempeñar un papel en el aumento de la probabilidad de mutaciones y daño en el ADN. Además, la proliferación celular y la disminución de la apoptosis son mecanismos por los cuales los estrógenos pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama, endometrio y ovario [3]. Esta bien estudiado que los niveles altos de hormonas estradiol y estrógeno en mujeres con cáncer de mama contribuyen a la progresión del cáncer de mama metastásico [4].

Los estudios epidemiológicos apoyan el papel del IMC alto y el uso de hormonas posmenopáusicas, especialmente el estrógeno sin oposición de progestágeno durante un período prolongado, como factores de riesgo importantes para el cáncer de endometrio. En comparación con el cáncer de endometrio, el IMC alto y el uso de hormonas posmenopáusicas son factores de riesgo más débiles y menos consistentes para el cáncer de ovario, lo que sugiere que los estrógenos endógenos pueden desempeñar un papel menor en la etiología del cáncer de ovario [3].

## 2. Fármacos inductores de la ovulación

La tecnología de reproducción asistida es una de las estrategias más importantes que se utilizan en la actualidad para aumentar las posibilidades de embarazo entre las personas infértiles. La fertilización in vitro (FIV) utiliza muchos medicamentos y técnicas para aumentar las posibilidades de embarazo. Los fármacos inductores

de la ovulación se encuentran entre los fármacos más importantes utilizados para el tratamiento de la infertilidad, que afectan a los ovarios al aumentar los niveles de estrógeno, progesterona y gonadotropinas [2].

Los fármacos para el tratamiento de la fertilidad se utilizan durante la fase folicular del ciclo menstrual para incrementar la concentración sérica de gonadotropinas, con el objetivo de promover la maduración de múltiples folículos y consecuentemente múltiples ovulaciones. Los agentes inductores de la ovulación se exponen en el siguiente cuadro.

| FÁRMACOS UTILIZADOS EN FERTILIDAD |
|---|
| Antiestrógenos, tales como citrato de clomifeno |
| Tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) |
| Gonadotropinas; hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), FSH purificada |
| Agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (Ag-GnRH) |
| Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (A-GnRH) |
| Gonadotropina coriónica humana (hCG) |
| Hormona del crecimiento (GH) |
| Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) |

Estas hormonas se utilizan solas o en combinación, según la causa de la infertilidad y el protocolo utilizado. Además, otros fármacos para la fertilidad que se utilizan en la mayoría de los regímenes de tecnología de reproducción asistida, como la FIV, incluyen progestágenos para apoyar la fase lútea del ciclo menstrual.

El citrato de clomifeno y el tamoxifeno se utilizan en mujeres cuya falta de ovulación se debe a una disfunción hipofisaria hipotalámica tipo II (Clasificación Mundial de la Salud, OMS). Ambos fármacos se prescriben durante la fase inicial del ciclo menstrual (día dos a seis) para reducir la retroalimentación negativa causada por el estrógeno y dar como resultado un aumento en la secreción de GnRH del hipotálamo, que a su vez conduce a un aumento en la producción de FSH y LH. Estas hormonas, gonadotropinas naturales, luego estimulan al ovario para que madure el folículo y ovule. Las gonadotropinas se utilizan en el tratamiento de infertilidad en mujeres con hipopituitarismo comprobado o que no han respondido al clomifeno. Se administra con el objetivo de amplificar y prolongar la secreción endógena de FSH y asegurar que se desarrollen al menos dos a tres folículos, con el fin de maximizar el potencial de embarazo. Los agonistas y los antagonistas de la GnRH casi siempre se usan junto con las gonadotropinas, facilitan el control del ciclo durante el tratamiento de fertilización in vitro. La gonadotropina coriónica humana (hCG), utilizada por vía intramuscular, imita la función de la LH e induce la ovulación o maduración de los ovocitos. La hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina y la GnRH aumentan la sensibilidad de los ovarios a la estimulación de las gonadotropinas y mejoran el desarrollo folicular, y se ha demostrado que tienen papel en el tratamiento de la fertilidad, ya que pueden mejorar el resultado de la terapia de estimulación ovárica [1].

Las complicaciones de estos fármacos incluyen síndrome de hiperestimulación ovárica, osteoporosis y resultados adversos del embarazo [2].

### 3. Inductores de la ovulación y cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia maligna femenina más común y temida, y afecta a una de cada ocho mujeres durante su vida. Las causas del cáncer de mama son multifactoriales y complejas. La mayoría son sensibles al estrógeno y progesterona y varios aspectos hormonales pueden influir en el riesgo de cáncer de mama. Estos incluyen tanto condiciones fisiológicas como tratamientos farmacológicos. La menarquia precoz y/o menopausia tardía, que resulta en una exposición más prolongada a los estrógenos, se ha relacionado con un mayor riesgo;

mientras que los embarazos (especialmente a una edad temprana) son protectores posiblemente debido a la exposición prolongada a la progesterona natural. Por otro lado, los derivados sintéticos de la progesterona protegen al endometrio, pero parecen ser mitógenos en la mama [28]. Varios estudios han señalado el papel etiológico de las hormonas endógenas y exógenas en el aumento del riesgo de cáncer de mama; por lo tanto, la posible relación entre los fármacos que inducen la ovulación y el aumento del riesgo de cáncer de mama ha sido objeto de debate [2].

Durante los tratamientos de fertilidad, como ya se había mencionado, la estimulación ovárica induce temporalmente niveles de estrógenos suprafisiológicos, que teóricamente también podrían aumentar el riesgo de cáncer de mama; sin embargo, el corto periodo de tiempo con niveles altos de estradiol, incluso con múltiples ciclos repetitivos de estimulación ovárica, que, en comparación con el ciclo de ovulación normal, la concentración de estradiol aumenta hasta 10 veces en el ciclo de estimulación ovárica [5], no ha demostrado ser un evento significativo para el riesgo de cáncer de mama [28]. Se ha encontrado que los inductores de la ovulación se asocian con un mayor riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en el primer año después del tratamiento. También se ha discutido el papel de las gonadotropinas en la aparición de cáncer. Los altos niveles de LH y FSH causan exposición a estrógenos indiscutidos en el ciclo menstrual, lo que contribuye a un aumento del riesgo de cáncer. Por otro lado, estimular la síntesis de factores de crecimiento mitógenos por gonadotropinas puede contribuir al crecimiento de las células del cáncer de mama [2]. Esto es biológicamente plausible, sin embargo, existen varios elementos de confusión, que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, como la infertilidad misma, la nuliparidad y el retraso en la maternidad, todos los cuales no se controlan adecuadamente [28].

Aunque los resultados de varios estudios sugieren relación entre el tratamiento de la infertilidad y el riesgo de cáncer de mama, un gran estudio de cohorte basado en la población de 1991 y 2010 indicó, independientemente del tratamiento de fertilidad, el riesgo de cáncer de mama en personas que no pueden concebir o mantener fetos se multiplica por dos [6].

El citrato de clomifeno induce apoptosis en líneas celulares del cáncer de mama in vitro y el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama cuando se administra de forma continua [28]. Un número acumulativo (más de seis) de los ciclos de citrato de clomifeno parece aumentar el riesgo de cáncer de mama [32]. En un estudio más reciente, no hubo relación dosis-respuesta para citrato de clomifeno y cáncer de mama [33].

En un estudio de cohorte sobre mujeres infértiles, la incidencia de cáncer de mama no fue estadísticamente diferente en mujeres tratadas con FIV frente a mujeres no tratadas (HR 1.10; IC del 95%, 0.88 a 1.36) [30]. Un gran metanálisis reciente de ocho estudios de cohorte que incluyeron a 1,554,332 mujeres y 14,961 casos de cáncer de mama no demostró un mayor riesgo de cáncer de mama en pacientes con FIV frente a la población general (RR 0.91; IC del 95%, 0.74 a 1.11) [31]. Un estudio de cohorte de 12,193 mujeres infértiles seguidas durante 30 años, no se encontró un mayor riesgo de cáncer de mama después de la exposición al citrato de clomifeno (IR 1.05; IC del 95%, 0.9-1.22) o gonadotropinas (IR 1.14; IC del 95%, 0.89-1.44) en comparación con los controles [32]. En un estudio de cohorte, más reciente, se incluyeron 19,168 mujeres que se sometieron a tratamiento de FIV y 5,950 mujeres que iniciaron otros tratamientos de fertilidad. Después de un seguimiento de 21 años, no hubo aumento en el riesgo de cáncer de mama con FIV en comparación con la población general (SIR 1.01, IC del 95%, 0.93 a 1.09) o con las pacientes que recibieron tratamiento de fertilidad no relacionados con la FIV (cociente de riesgo 1.01, IC del 95%, 0.86-1.19) [29]. Las investigaciones con un seguimiento relativamente corto pueden no captar un aumento por que esta incidencia tiende a manifestarse a una edad diferente. Los estudios con un seguimiento más prolongado (más de

10 años) muestran un mayor riesgo de cáncer de mama, mientras que estudios con un seguimiento muy largo, no se encontró asociación.

Muchos investigadores no han podido demostrar una relación positiva entre el tratamiento de fertilidad y el cáncer de mama. Los resultados de estudios señalan la posible asociación entre antecedentes familiares y el uso de fármacos inductores de la ovulación en la incidencia del cáncer de mama. En general, según los resultados de estudios relacionados, no se ha comprobado la relación entre el tratamiento de la fertilidad y el cáncer de mama [2].

Como ya se mencionó, los estrógenos estimulan el crecimiento del cáncer de mama, pero en dosis elevadas también son un tratamiento eficaz para esta enfermedad. Esto se ha denominado la "paradoja del estrógeno". Los niveles suprafisiólogicos alcanzados en FIV podrían, por tanto, se protectores y no necesariamente perjudiciales debido a la apoptosis inducida por estrógenos a través del receptor Erα [28].

### 4. Inductores de la ovulación y cáncer de ovario

El cáncer de ovario es una enfermedad ginecológica rara y más mortal en todo el mundo. Independientemente de los tratamientos para la infertilidad, el riesgo de cáncer de ovario puede verse alterado con la nuliparidad e infertilidad [4]; por lo tanto, la relación entre el tratamiento de la infertilidad y el cáncer de ovario es difícil de probar.

Se han propuesto dos hipótesis para explicar los mecanismos por los cuales el uso de fármacos para la fertilidad puede aumentar el riesgo de desarrollo de tumores de ovario:

- Hipótesis de la *"ovulación incesante"*: postura que el daño repetido y los ciclos subsiguientes de reparación que ocurren durante la ovulación en el epitelio del ovario contribuyen al daño del DNA y aumenta el riesgo de desarrollar tumores ováricos. Se ha demostrado que el cáncer de ovario epitelial puede ser causado por ovulaciones repetidas, que alteran el epitelio ovárico y conducen a una transformación maligna de las células epiteliales [8].

Pueden desarrollarse alteraciones genéticas, debido a los muchos micro-traumatismos y la alta actividad mitótica asociada con la ovulación, que eventualmente causan el crecimiento autónomo de las células malignas. De acuerdo con esta hipótesis, promover la ovulación mediante medicamentos podría aumentar la frecuencia de tumores ováricos invasores, mientras que cualquier factor que suprima la ovulación, como el embarazo, la anticoncepción oral, la lactancia y la menopausia precoz podrían reducir el riesgo de cáncer.

Los medicamentos para la fertilidad estimulan múltiples ovocitos, por lo que hay maduración y ovulación simultáneas durante un ciclo. Esto sirve para aumentar el trauma mecánico y el número de inclusiones epiteliales en el epitelio de la superficie del ovario. Se ha estimado que un solo ciclo de inducción de la ovulación, preparándose para la FIV, puede ser equivalente a dos años de ciclos menstruales normales, en término de la cantidad de folículos producidos y las concentraciones de estrógeno alcanzadas [1].

- Hipótesis de las *"gonadotropinas"*: postula que la exposición a niveles elevados de gonadotropinas hipofisarias circulantes, que estimulan el epitelio de la superficie del ovario, desempeña un papel en el desarrollo de tumores ováricos, aumentado el riesgo de cambios malignos directamente o al actuar en combinación con una concentración elevada de estrógeno. El efecto protector de las píldoras anticonceptivas orales concuerda con esta hipótesis. Sin embargo, estos datos no prueban la existencia de una relación causal entre concentraciones elevadas de gonadotropinas séricas iatrogénicas (es decir, recetadas por un proveedor de atención médica y no producidas naturalmente por el cuerpo), y el desarrollo de tumores de células de la granulosa [8].

Son posibles otras explicaciones, como la presencia de un tumor antes del inicio del tratamiento de fertilidad, o que el inicio del tumor durante el tratamiento de fertilidad fue una coincidencia [1]. Ambas teorías sugieren que los fármacos para la fertilidad, que también estimulan la

ovulación aumentando transitoriamente las gonadotropinas, pueden aumentar el riesgo de tumores ováricos. La separación de los efectos de la infertilidad subyacente y otros factores de confusión importantes (por ejemplo, el uso de anticonceptivos orales, la gravidez y la paridad) de los del uso de medicamentos para la fertilidad es esencial para establecer la verdadera relación entre el uso de medicamentos para la fertilidad y el riesgo de tumores ováricos. Esto requiere que los estudios que evalúen la relación tengan muestras de gran tamaño.

Varios estudios han encontrado un mayor riesgo de cáncer de ovario asociado con la ingesta de citrato de clomifeno y gonadotropinas. Un estudio de cohorte, realizado entre 1988 y 2013, reveló que el riesgo de cáncer de ovario aumenta en las personas tratadas con FIV (OR ajustado 3.9; IC del 95%, 1.2 a 12.6) [9]. En otro estudio de cohorte, mostró un aumento en la incidencia de cáncer de ovario después de la exposición al citrato de clomifeno. Los resultados también indicaron que el riesgo de cáncer aumenta con el aumento de la dosis del fármaco entre las mujeres nulíparas [10]. También se encontró en un estudio de cohorte retrospectivo, que las mujeres que usan citrato de clomifeno y permanecen nuligravídicas tienen más probabilidad de desarrollar cáncer de ovario que las que usan este fármaco y se embarazan (RR 3.63; IC del 95%, 1.36 a 9.72 frente a RR 0.88; IC 95%, 0.47 a 1.63) [11].

En EU (Mayo Clinic), se realizó un gran estudio de casos y controles (1999-2012) de tumores ováricos epiteliales en 1,900 mujeres, para evaluar los efectos a largo plazo de la infertilidad y el uso de medicamentos inductores de la ovulación sobre el riesgo de tumores ováricos. Entre los resultados se encontró, en las mujeres con tumores de ovario, es que fueron estadísticamente significativamente menos propensas a ver usados anticonceptivos orales durante 60 meses o más y tenían menos probabilidad de haber tenido dos o más nacimientos vivos o embarazos en comparación con los controles. En general, entre las mujeres infértiles, el uso de fármacos para la fertilidad no se asocia estadísticamente significativo con el riesgo de tumor de ovárico (OR ajustado 0.64%; IC del 95%, 0.37 a 1.11). Los análisis se repitieron por separado para los tumores de ovario limítrofes e invasivos y no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la infertilidad y el tipo de histología del tumor (OR ajustado 0.61; IC del 95%, 0.23 a 1.61 para limítrofe y OR ajustado 0.66; IC del 95%, 0.37 a 1.16). Tampoco se observó alguna asociación entre la duración del uso de fármacos para la fertilidad y el riesgo de cáncer de ovario. Aproximadamente el 65% de las pacientes no proporcionaron información sobre los tipos específicos de medicamentos para la fertilidad utilizados; por lo tanto, no se evalúo la asociación entre tipos específicos de medicamentos para la fertilidad y el riesgo de cáncer de ovario [8]. Cochrane realizó una búsqueda de estudios observacionales publicados y no publicados desde 1990 hasta febrero de 2013, se incluyeron un total de 182, 972 mujeres. No se encontró evidencia de un mayor riesgo de cáncer de ovario invasivo en mujeres infértiles tratadas con cualquier fármaco inductor de la ovulación en comparación con mujeres infértiles no tratadas. Tampoco hubo evidencia de un mayor riesgo en mujeres expuestas al clomifeno solo o clomifeno más gonadotropina, en comparación con las mujeres no expuestas. También se encontró que el riesgo de cáncer de ovario, en varios estudios, aumentó en mujeres con alteraciones de la ovulación (ya sea falta de la ovulación o reducción en el número de ovulaciones durante un año), mientras que, según la teoría de ovulación incesante, estas mujeres habrían sido esperadas tener un riesgo reducido de cáncer de ovario. Además, se ha encontrado en relación con la estimulación folicular y el cáncer de ovario, que, si se encontrara una asociación entre la inducción de la ovulación y el cáncer de ovario, no necesariamente indicaría un efecto de la estimulación ovárica. Una explicación más probable es que un trastorno ovulatorio subyacente o la ausencia de embarazo predisponen a la mujer al cáncer

de ovario. En conclusión, no se encontró evidencia de que el riesgo de cáncer de ovario aumentara en las mujeres tratadas con medicamentos para la fertilidad y los estudios que muestran un aumento en el riesgo de cáncer de ovario tienen un alto riesgo general de sesgo, debido al diseño de los estudios retrospectivos, la falta de contabilidad para posibles factores de confusión y estimaciones basadas en un pequeño número de casos [1].

Como ya se mencionó, hay varios informes, principalmente estudios realizados en la década de 1990, que han demostrado un mayor riesgo de cáncer de ovario con el uso de medicamentos para la fertilidad. Los hallazgos contradictorios pueden deberse al hecho de que los estudios anteriores tenían tamaños de muestra pequeños y no pudieron ajustar los factores de confusión importantes que se sabe que afectan el riesgo de tumores ováricos. Además, los medicamentos para la fertilidad que se han utilizado en los Estados Unidos desde 1967, es posible que se hayan producido cambios importantes en los fármacos de elección y en las dosis durante las últimas cinco décadas, lo que podría explicar las diferencias observadas entre los estudios anteriores y los más recientes.

A pesar del aumento de mujeres que solicitan tratamiento de fertilidad y la incidencia de cáncer de ovario en la mayoría de los países occidentales, la cuestión de si la estimulación ovárica aumenta la incidencia de cáncer ovario como factor independiente aún no ha recibido respuesta. Además, todavía es difícil separar el posible papel de los fármacos para la fertilidad de la infertilidad subyacente como factores de riesgo para el cáncer de ovario. Aunque estas preguntas aparentemente sencillas, el cáncer de ovario es un resultado relativamente raro y, en su mayoría, se presenta en etapas avanzadas de la vida, muchos años después de la edad fértil normal o la terapia de fertilidad. Además, todavía existe incertidumbre sobre el papel de varios fármacos.

### 5. Inductores de la ovulación y tumores de ovario limítrofes

En cuanto a los tumores de ovario limítrofes, los estudios también han sugerido que podrían ser un efecto a largo plazo de los medicamentos utilizados para la fertilidad. Los tumores de ovario limítrofes poseen muchas de las mismas características morfológicas que sus homólogos malignos, pero no invaden destructivamente el estroma ovárico, representan alrededor del 15% de todos los cánceres de ovario y las mujeres en las que se desarrolla tiene un pronóstico significativamente más favorable, con una tasa de supervivencia de cinco años del 95%, que aquellas con cánceres de ovario invasivos. Son más comunes en mujeres en edad reproductiva nulíparas, sin antecedentes de endometriosis o cirugía previa, por lo que se comportan de manera diferente a los cánceres invasivos [28]. Dada que la etiología se desconoce en gran medida, es difícil explicar la posible asociación entre los cánceres de ovario invasivos y los tumores limítrofes, los factores de riesgo reproductivos y el uso de fármacos para la fertilidad [1]. Un estudio de cohorte evalúo pacientes infértiles y evalúo la incidencia de cáncer en mujeres que se sometieron a FIV, incluyendo como población de referencia a pacientes infértiles que no utilizaron FIV. A 17 mujeres de las 7,544 que se sometieron a FIV se les diagnosticaron tumores de ovario limítrofes, mientras que se identificaron 14 casos en 14,095 mujeres que no utilizaron FIV. Las mujeres sometidas a FIV mostraron una tasa límite más alta de tumores de ovario con un HR de 2.46 (IC del 95%, 1.20 a 5.04). La incidencia no se vio afectada por la histerectomía, la endometriosis, la esterilización o el parto previo [30]. Otro estudio de casos y controles examinó la correlación entre cinco grupos de medicamentos para la fertilidad, incluido el citrato de clomifeno, la gonadotropina menopáusica humana, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, gonadotropina coriónica humana, la progesterona y los tumores ováricos limítrofes.

El estudio encontró que el uso de progesterona se asoció con un aumento de los tumores de ovario limítrofes, especialmente los tumores serosos, pero no se encontró correlación entre los tumores de ovario limítrofes y el uso de otros fármacos [12].

En una revisión de Cochrane, para los tumores de ovario limítrofes, la exposición a cualquier fármaco inductor de la ovulación se asoció con un riesgo de dos a tres veces mayor en dos estudios de casos y controles (OR 28; IC del 95%, 1.5 a 516), que se basó en solo 4 casos, en otro estudio de cohorte hubo un aumento más del doble en la incidencia de tumores limítrofes en comparación con la población general (OR 2.6; IC del 95%, 1.4 a 4.6) y en otro, el riesgo de un tumor ovárico limítrofe fue de un OR 4.23 (IC del 95%, 1.25-14.33) para mujeres infértiles tratas con FIV en comparación con un grupo no tratado con FIV con más de un año de seguimiento [1].

### 6. Inductores de la ovulación y cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es un cáncer común, en los Estado Unidos existe un 2.8% de riesgo de por vida. Entre 2009 y 2013, el número de casos nuevos de cáncer de endometrio fue de 25.4 por 100,000 mujeres por año; 4.5 de cada 100,00 mujeres por año morirán a causa de la enfermedad. Es uno de los cánceres relacionados con las hormonas. La nuliparidad es un factor de riesgo reconocido para el cáncer de endometrio, al igual que las afecciones asociadas con la infertilidad, como el síndrome de ovario poliquístico, diabetes y obesidad, y el impacto del tratamiento para la fertilidad en el riesgo de cáncer de endometrio también se está explorando. Se sabe que el uso de anticonceptivos orales combinados reduce el riesgo de cáncer de endometrio, lo cuales son menos frecuentes en las mujeres con infertilidad. Estos factores hacen que diferenciar la causalidad y la asociación sea también extremadamente difícil [13].

Los medicamentos para la fertilidad aumentan los niveles séricos de hormonas gonadales endógenas (estrógenos y progesterona producidos naturalmente por las mujeres) y gonadotropinas y, en consecuencia, aumentan la posibilidad de ovulaciones múltiples por ciclo menstrual. Aunque los mecanismos que relacionan los fármacos para la fertilidad con el riesgo de cáncer de endometrio no están completamente claros, se ha sugerido que estos agentes provocan una exposición prolongada del endometrio a niveles altos de estrógeno sin oposición de progesterona; por lo tanto, aumenta el riesgo de cáncer de endometrio al aumentar la actividad mitótica (la división celular resulta en un número creciente de células) y los errores de replicación del ADN. Sin embargo, los medicamentos para la fertilidad, al inducir ciclos ovulatorios y embarazos, también pueden inducir la producción de progesterona, ejerciendo efectos potencialmente protectores en términos de riesgo de cáncer de endometrio. Específicamente, los medicamentos para la fertilidad proporcionan los siguientes efectos:

- Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) se asocian con un aumento de dos a tres veces en el nivel medio de estradiol, lo que produce un aumento de la ovulación durante los ciclos tratados, así como un aumento de los niveles de progesterona. El citrato de clomifeno también podría afectar el riesgo de cáncer de endometrio al interactuar directamente con los receptores de estrógeno dentro del útero. De manera similar, el tamoxifeno se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio.
- El tratamiento con FSH, como en la FIV, puede aumentar sustancialmente el número de ovulaciones en comparación con el observado en mujeres no tratadas.
- La hCG imita la función de la LH al iniciar la maduración/ovulación de los ovocitos.
- GnRH modula la liberación hipofisiaria endógena de FSH y la posterior foliculogénesis (maduración del folículo ovárico).

Además, la exposición a agentes inductores de la ovulación se ha relacionado con el desarrollo de hiperplasia (crecimiento excesivo) del endometrio, un precursor del cáncer de endometrio [13]. Los resultados de varios estudios de cohortes mostraron un aumento del cáncer de endometrio entre las mujeres que usaron citrato de clomifeno. En un estudio de cohorte, los investigadores informaron el aumento de cáncer de endometrio entre las mujeres nulíparas y aquellas que han usado más de 6 ciclos de clomifeno [14]. Un estudio de cohorte concluyó que el consumo de más de 2250 mg de clomifeno se asocian con un aumento de 2.6 veces en el riesgo de cáncer de endometrio [15]. En el 2009, los investigadores de un estudio de cohorte señalaron la relación entre las altas dosis de gonadotropinas y hCG y el cáncer de endometrio [16]. También se encontró que el uso de hCG y clomifeno durante más de 6 meses puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio [17]. En general, el cáncer de endometrio no tiene una alta prevalencia entre los diferentes grupos de edad, especialmente en jóvenes, que son el grupo objetivo en la mayoría de los estudios y, por lo tanto, es difícil determinar la relación entre el cáncer de endometrio y el uso de fármacos inductores de la ovulación [2].

En una revisión de Cochrane, se evalúo la asociación entre el uso de fármacos estimulantes de los ovarios para el tratamiento de la infertilidad y el riesgo de cáncer de endometrio. Se realizaron análisis separados, comparando mujeres infértiles tratadas con la población general y/o mujeres infértiles no expuestas, para abordar la superposición de la infertilidad como un factor de riesgo. Diecinueve estudios fueron elegibles para su inclusión (1.937.880 participantes). Se encontró que una combinación de citrato de clomifeno y gonadotropinas, en comparación con mujeres infértiles no expuestas, no produjo diferencias en el riesgo de cáncer de endometrio (OR 1.18; IC del 95%, 0.57-2.44); sin embargo, en comparación con la población general, se encontró un mayor riesgo, lo que sugiere que el factor clave podría ser la infertilidad, en lugar del tratamiento (OR 2.99; IC 95%, 1.53-5.86). Sin embargo, se concluye que la evidencia actualmente disponible no permite extraer conclusiones sólidas debido a la muy baja calidad de la evidencia. Los análisis de fármacos específicos de cinco estudios encontraron una asociación entre la exposición al citrato de clomifeno y el riesgo de cáncer de endometrio (RR 1.32; IC del 95%, 1.01 a 1.71, 92, 849 participantes), especialmente en dosis altas (dosis superiores a 2000 mg) (RR 1.60; IC 95%, 1.07 a 2.68) y un número elevado de ciclos (más de 7 ciclos) (RR 1.69; IC del 95%; 1.16 a 2.47). Los efectos dosis-respuesta puede sugerir un efecto causal. Sin embargo, es muy probable que se hayan recetado preferentemente dosis altas de citrato de clomifeno a mujeres con síndrome ovario poliquístico, que es un factor de riesgo conocido para el cáncer de endometrio. En conclusión, no fue posible separar el efecto del clomifeno de la afección subyacente que llevó a la necesidad de múltiples ciclos o dosis altas de la evidencia disponible. La evidencia con respecto a la exposición a las gonadotropinas no fue concluyente. Los estudios que compara mujeres infértiles tratadas con medicamentos para la fertilidad en comparación con la población general introdujeron un sesgo significativo de manera inherente, especialmente por que la nuliparidad es un factor de riesgo conocido para el cáncer de endometrio, mientras que el embarazo tiene efecto protector, como ya se ha mencionado [13].

Es difícil ofrecer alguna certeza sobre la seguridad de los tratamientos de la infertilidad. Estos datos no deben impedir que las mujeres busquen tratamiento para la infertilidad, pero deben ser conscientes de su mayor riesgo de cáncer de endometrio y adoptar cambios en el estilo de vida para reducir su riesgo, como la pérdida de peso y la protección adecuada del endometrio con progesterona, en caso de que tengan oligomenorrea debido a SOP.

### 7. Inductores de la ovulación y cáncer de cérvix

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común entre las mujeres. El seguimiento de 20 años de 8.422 mujeres durante 1965 a 1988 mostró que el

tratamiento de la infertilidad no cambia el riesgo de cáncer cervical [2]. En un estudio de cohorte, la inducción de la ovulación reduce el riesgo de cáncer de cuello uterino [15]. Otro estudio de cohorte informó un menor riesgo de cáncer de cuello uterino en personas que se someten a FIV [19]. En última instancia, los investigadores han informado que, debido a las pruebas de detección periódicas y los exámenes periódicos de las personas infértiles, el riesgo de cáncer uterino es menor en estas personas [20]. Además, la paridad y el embarazo de término aumentan el riesgo de cáncer de cuello uterino, por lo que parece que este cáncer es menos prevalente entre las mujeres infértiles [2].

### 8. Inductores de la ovulación y cáncer de tiroides

Muchos investigadores han discutido el efecto de los agentes hormonales exógenos sobre las neoplasias malignas dependientes de estrógenos. La estimulación de la ovulación se asocia con un mayor nivel de hormona TSH en la circulación, lo que provoca la proliferación celular en la glándula [14].

En un estudio, se observó un patrón agresivo de carcinoma papilar de tiroides entre pacientes con cáncer de tiroides que habían recibido tratamiento para FIV en el pasado y esto puede causar un retraso en el diagnóstico de cáncer de tiroides; sin embargo, en este estudio no se encontró ninguna relación entre el tratamiento de fertilidad y el cáncer de tiroides [18].

Algunos medicamentos como el citrato de clomifeno, pueden tener un mayor efecto sobre la glándula tiroides debido a una vida media más larga. Sin embargo, el riesgo aumentó después de seis ciclos de uso y especialmente en mujeres nulíparas. Es por esto por lo que el uso de citrato de clomifeno debe limitarse a un máximo de seis ciclos. Otros estudios más recientes no han mostrado ninguna relación entre los medicamentos inductores de la ovulación y el cáncer de tiroides [2].

### 9. Inductores de la ovulación y cáncer de piel

La causa principal del melanoma es la radiación ultravioleta de la exposición al sol o el uso de camas de bronceado. Aproximadamente un tercio de las mujeres a las que se les diagnostica melanoma están en edad fértil. De hecho, el melanoma es la neoplasia maligna más común en las mujeres durante el embarazo. Además, las mujeres embarazadas a las que se les diagnostica melanoma tienen un mayor riesgo no solo de recurrencia, sino también de metástasis y muerte [35]. La edad, el sexo, la dieta y la genética afectan la incidencia de cáncer de piel. Se ha observado melanoma después del parto por embarazo natural y embarazo asociado a la fertilización in vitro [2].

El efecto potencial de las píldoras anticonceptivas orales sobre el melanoma ha sido una fuente de preocupación sobre el papel de los medicamentos para la fertilidad. El melanoma se consideró tradicionalmente como una neoplasia no asociada a hormonas; sin embargo, la influencia de las hormonas sexuales (como el estrógeno) y la presencia de sus receptores (como el receptor beta del estrógeno) en las células tumorales sugieren que el melanoma es de hecho una neoplasia maligna sensible a hormonas. Específicamente, el crecimiento y la progresión del melanoma pueden potenciarse mediante la disminución de la expresión del receptor beta del estrógeno, que normalmente parece funcionar como supresor de tumores. Sin embargo, aún no se ha establecido el mecanismo definitivo de la carcinogénesis del melanoma asociado a estrógenos; podría postularse, en mujeres después de la fertilización in vitro, que el exceso de estrógeno provoca una regulación negativa del receptor beta del estrógeno y, por tanto, limita la supresión del melanoma relacionada con el receptor [36].

Se ha encontrado que el melanoma se ha presentado en mujeres después de la fertilización vitro; de hecho, se ha observado que el riesgo de melanoma es mayor en mujeres

de 30 años o más, en comparación con mujeres menores de 30 años, en el primer parto después de la fertilización in vitro [37]. En un estudio de cohorte, la incidencia de cáncer de piel (excepto melanoma) fue mayor en aquellos que estaban usando un tratamiento de FIV [21]. Un grupo de investigadores encontró un mayor riesgo de melanoma en mujeres que se sometieron a fertilización in vitro y dieron a luz en comparación con las mujeres que permanecieron nulíparas después de la fertilización in vitro [38]. En otro estudio se encontró que el uso de citrato de clomifeno se asocia con un mayor riesgo de melanoma maligno, y este riesgo es más pronunciado entre quienes han estado esperando el embarazo durante más de un año [22]. Al igual, en otro estudio de cohorte, los autores concluyeron que, aunque la fertilidad no está asociado con un mayor riesgo de melanoma maligno, la exposición a medicamentos para la fertilidad en mujeres infértiles aumenta el riesgo de melanoma, y este riesgo también se reduce en mujeres que reciben una dosis baja de medicamentos para la fertilidad [23]. En un estudio más reciente de cohorte retrospectivo, de 8,422 mujeres entre 1965 a 1988, se concluyó que el uso de inductores de la ovulación no altera significativamente el riesgo de melanoma. En este estudio, el citrato de clomifeno tuvo un efecto más fuerte sobre el riesgo de melanoma (RR 2; IC del 95%, 0.9-4.6) [24]. Investigadores de múltiples centros realizaron una revisión más reciente de la literatura sobre el riesgo de melanoma después de la fertilización in vitro, observaron que los estudios no demostraron una asociación definitiva entre el desarrollo de melanoma y la fertilización in vitro previa entre todas las mujeres infértiles. Sin embargo, también observaron que los datos revelaron que las mujeres que habían tenido hijos y que fueron tratadas con fertilización in vitro tenía un riesgo potencial aumentado de melanoma [39].

Aunque parece un riesgo potencial aumentado de melanoma en mujeres infértiles después de la FIV, aún queda determinar definitivamente si la fertilización in vitro crea un mayor riesgo de melanoma, o es simplemente un evento coincidente.

## Conclusión

La exposición a los medicamentos para la fertilidad ha aumentado con el tiempo y, por lo tanto, evaluar los efectos a largo plazo de los medicamentos que inducen la ovulación sobre el riesgo de cáncer en las mujeres es un asunto de gran importancia.

Durante las últimas décadas, numerosos estudios que investigaron la asociación entre los fármacos para la fertilidad y el riesgo de cáncer en las mujeres han arrojado resultados contradictorios o no concluyentes; por lo cual, es difícil ofrecer alguna certeza sobre la seguridad de los tratamientos de la infertilidad.

Debido a la correlación entre los factores hormonales y reproductivos y los cánceres de las mujeres, se ha prestado mucha atención a la relación entre el uso de medicamentos para la fertilidad y el cáncer en los últimos años. Aunque esta relación es teóricamente justificable, los factores complejos y múltiples que intervienen en la aparición del cáncer dificulta determinar la relación definitiva entre el uso de estos fármacos y el cáncer. A pesar de la relación que existe entre los fármacos inductores de la ovulación y el cáncer en algunos estudios de cohorte, los resultados de varios estudios recientes no muestran un aumento significativo de la incidencia de cáncer por el tratamiento de la infertilidad.

## REFERENCIAS


1. Rizzuto Ivana, Behrens Renee F, Smith A Lesley. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database Syst Rev.2019.18;6(6).

2. Momenimovahed Z, Taheri S, Tiznobaik A, et al. Do the fertility drugs increase the risk of cancer? A review study. Front Endocrinol (Lausanne).2019;10:313.

3. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. Steroids. 2015; 99:8–10.

4. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2002;94:606–16.

5. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update. 2004;10:251–66.

6. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2-million-person years of observation. BMJ. 2018.

7. Rasmussen ELK, Hannibal CG, Dehlendorff C, et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: a nationwide case-control study. Gynecol Oncol. 2017;144:571–6.

8. Asante Albert, Leonard Phoebe H., Weaver Amy L, et al. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study. Fertility and Sterility. 2013;99(7):203- 2036.

9. Kessous R, Davidson E, Meirovitz M, et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. J Cancer Res Clin Oncol. 2016; 142:287–93.

10. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status—a registry-based cohort study. Cancer Epidemiol Prevent Biomark. 2017;26:953–62.

11. Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. Fertil Steril. 2013; 100:1660–6.

12. Bjornholt SM, Kjaer SK, Nielsen TSS, et al. Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study. Hum Reprod. 2014; 0:222–31.

13. Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary stimulating drugs for subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(3).

14. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status—a registry-based cohort study. Cancer Epidemiol Prevent Biomark. 2017;26:953–62.

15. I dos Santos Silva I, Wark P, McCormack V, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. Br J Cancer. 2009;100.

16. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. Am J Epidemiol. 2009; 170:1408–14.

17. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjær SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: danish population-based cohort study. BMJ.2009;338.

18. Pazaitou-Panayiotou K, Toulis K, Mandanas S, et al. Thyroid cancer after in vitro fertilization: a retrospective, non-consecutive case-series analysis. Gynecol Endocrinol. 2014; 30:569–72.

19. Yli-Kuha A-N, Gissler M, Klemetti R, et al. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. Hum Reprod. 2012; 27:1149–55.

20. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status—a registry-based cohort study. Cancer Epidemiol Prevent Biomark. 2017; 26:953–62.

21. Yli-Kuha A-N, Gissler M, Klemetti R, et al. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. Hum Reprod. 2012; 27:1149–55.

22. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. Am J Epidemiol. 2008; 169:365–75.

23. Young P, Purdie D, Jackman L, et al. A study of infertility treatment and melanoma. Melanoma Res. 2001;11:535– 41.

24. Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ, et al. Melanoma, thyroid, cervical, and colon cancer risk after use of fertility drugs. Am J Obstet Gynecol. 2005;193:668–74.

25. Spaan M, Van Den Belt-dusebout AW, Burger CW, et al. Risk of colorectal cancer after ovarian stimulation for in vitro fertilization. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:729–37.

26. Spaan M, Van Den Belt-dusebout AW, Burger CW, et al. Risk of colorectal cancer after ovarian stimulation for in vitro fertilization. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14:729–37.

27. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin M, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. Am J Epidemiol. 2008;169:365–75.

28. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, et al.Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance to fertility counselors. Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(22):8042-8059.

29. Van Den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of breast cancer. J Am Med Ass. 2016; 316: 300.

30. Stewart LM, Holman CDJ, Finn JC, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. Gynecol Oncol. 2013; 129: 372-376.

31. Reigstad MM, Larsen IK, MyKlebust TA, et al. Risk of breast cancer following fertility treatment–a registry-based cohort study of parous women in Norway. Int J Cancer.2015; 136: 1140-1148.

32. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23: 584-593.

33. Reigstad MM, Storeng R, MyKlebust TA, et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status-a registry-based cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2017; 26: 953-962.

34. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. Am J Epidemiol.2009; 169: 365-376.

35. Salvini C, Scarfi F, Fabroni C, et al. Melanoma and pregnancy. G Ital Dermatol Venereol.2017; 152 (3):274-285.

36. Cohen PR, Erickson CP, Sateesh BR, et al. Melanoma following in vitro fertilization: Co-incident or coincidence?. Cureus.2019;11(6).

37. Spaan M, Van Den Belt-Dusebout AW, Schaapveld M, et al. Melanoma risk after ovarian stimulation for in vitro fertilization. Hum Reprod.2015;30(5):1216-28.

38. Stewart LM, Holman CDJ, Finn JC, et al. Association between in-vitro fertilization, birth and melanoma. Melanoma Res.2013;23(6):489-95.

39. Berk-Krauss J, Bieber AK, Criscito MC. Melanoma risk after in vitro fertilization: A review of literature. J Am Acad Dermatol.2018;79(6):1133-1140.

FLASOG
Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología
#FLASOG2023
SEDE SAN PEDRO SULA, HONDURAS
www.flasog.org
/@FLASOG

# PRINCIPIOS Y USOS DE LA HISTEROSCOPIA

Dra. Alejandra Martínez Schulte

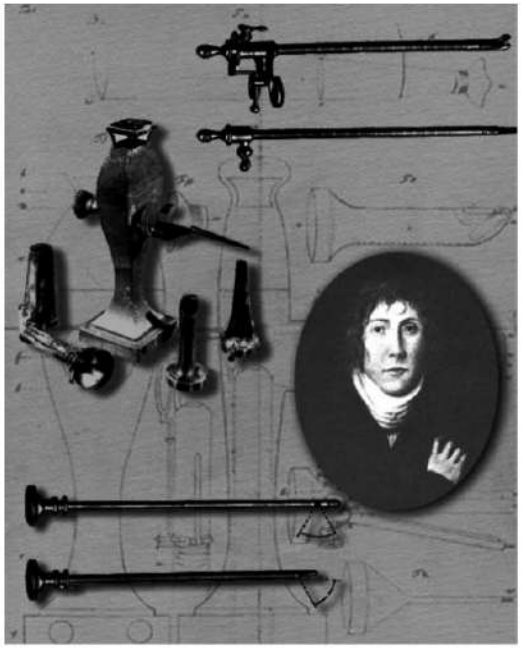
## Índice

Principios y usos de histeroscopia
- Introducción
- Historia
- Indicaciones
- Contraindicaciones
- Instrumentación
- Planeación prequirúrgica
- Procedimiento quirúrgico
- Retos quirúrgicos
- Cuidados postoperatorios
- Complicaciones

Conclusiones
Bibliografía

### Introducción

El desarrollo de la histeroscopia ha proporcionado un enfoque mínimamente invasivo para problemas ginecológicos comunes, como el sangrado uterino anormal. La mejoría en entrenamientos quirúrgicos, los histeroscopios de menor diámetro y el mayor énfasis en los procedimientos en el consultorio han llevado a un uso generalizado de esta importante tecnología. Un histeroscopio es un telescopio que se inserta en el útero a través de la vagina y el cuello uterino para visualizar la cavidad endometrial, así como los orificios tubáricos, el canal endocervical, el cuello uterino y la vagina. La histeroscopia se puede realizar por indicaciones diagnósticas o terapéuticas.



### Historia

La endoscopía tuvo sus comienzos en los primeros años del siglo diecinueve, cuando Bozzini inventó un tubo hueco a través del cual se podían observar las cavidades humanas naturales como la uretra, vagina y recto. La fuente de iluminación era la luz de una candela reflejada por un espejo. El primer endoscopio satisfactorio fue desarrollado por Desormeaux en 1853. Su método de iluminación era una lámpara que quemaba una mezcla de alcohol. Desormeaux usó su aparato principalmente para el examen de la uretra y la vejiga, pero también mencionó un posible uso en el útero.

La primera histeroscopia exitosa fue reportada por Pantaleoni el 14 de julio de 1869. Él describió como, con el endoscopio de Desormeaux, examinó una mujer de 60 años que tenía un pólipo endometrial y pudo destruir el pólipo y curar la mujer de su sangrado post- menopáusico. Sin embargo, la endoscopia del útero, por su peculiar anatomía, era muy dificultosa. En 1879, Maximilian Nitze, el padre de la endoscopia moderna, describió el cistoscopio y el uretroscopio. La vejiga era inflada con agua o aire; sin embargo, los nuevos principios de Nitze, que condujeron al rápido éxito de la cistoscopia, no fueron aplicados a la histeroscopia debido a la diferente anatomía del útero.

En 1898, Clado, un cirujano francés, publicó un tratado sobre histeroscopia, en el que describía varios modelos de instrumentos. El único progreso era la introducción de la lámpara incandescente inventada por Edison en 1879. Fue hasta 1907 que las innovaciones de Nitze fueron aplicadas a la histeroscopia por Charles David, quien también escribió un tratado sobre histeroscopia. David mejoró la iluminación al colocar una lámpara incandescente en el extremo distal de su endoscopio, pero su contribución más importante fue sellar el extremo distal del tubo con una pieza de vidrio. David realizaba una típica histeroscopia de contacto.

Rubin, quien había descrito la insuflación tubárica en 1919, notó que la cavidad uterina podía ser distendida por la presión de un gas. En 1925 combinó el uso de un cistoscopio con la insuflación de dióxido de carbono de la cavidad uterina, realizando 42 exámenes con esta técnica. En varios casos las pacientes fueron afectadas adversamente por el pneumoperitoneo y el método fue abandonado, siendo puesto de nuevo en práctica en 1970 por Lindemann en Alemania y Porto en Francia. En 1928,

siempre en Alemania, Gauss investigó el uso de agua, no solo para lavar la cavidad, sino también para distender el útero.

### Indicaciones

La histeroscopia se realiza para evaluar o tratar la cavidad endometrial, los orificios tubáricos o el canal endocervical en mujeres con:

- Sangrado uterino premenopáusico o posmenopáusico anormal
- Engrosamiento o pólipos endometriales
- Miomas submucosos y algunos intramurales
- Adherencias intrauterinas
- Anomalías de Müller (p.ej. Tabique uterino)
- Anticonceptivos intrauterinos retenidos u o tros cuerpos extraños
- Productos retenidos de la concepción
- Deseo de esterilización
- Lesiones endocervicales

Existen varios enfoques para evaluar a las mujeres con hemorragia uterina anormal o lesiones intrauterinas (ecografía pélvica, ecografía con infusión de solución salina, muestreo de endometrio, histerosalpingografía). El uso de la histeroscopia para la evaluación inicial ofrece el beneficio potencial de combinar la evaluación con el tratamiento. Además, la histeroscopia evita el riesgo de pasar por alto una patología focal, como puede ocurrir con el muestreo endometrial a ciegas.

Alternativamente, la histeroscopia se puede utilizar para evaluar más o tratar las lesiones identificadas en los estudios de imágenes (p.ej. Eco endometrial normal detectado con ecografía transvaginal) o para confirmar la ausencia de enfermedad cuando los síntomas persisten y las pruebas de diagnóstico iniciales son normales (p.ej. Muestreo endometrial ciego). El uso de la histeroscopia para realizar un seguimiento de los hallazgos de imágenes anormales ayuda a descartar una patología ovárica o tubárica que pueda contribuir al sangrado uterino anormal. La histeroscopia no puede evaluar la enfermedad del miometrio (p.ej. Adenomiosis), patología tubárica o el contorno uterino externo; por tanto, no es suficiente para la evaluación de estas estructuras anatómicas durante una evaluación de la infertilidad. Son necesarios procedimientos adicionales (p.ej. Laparoscopia o histerosalpingografía).

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la histeroscopia son:

- Embarazo intrauterino viable
- Infección pélvica activa (incluida la infección por herpes genital [3])
- Cáncer de cuello uterino

Si bien la histeroscopia no debe realizarse en una paciente con un embarazo intrauterino viable, la histeroscopia posparto o postaborto a veces es útil para la evaluación y el tratamiento de los productos de la concepción retenidos [3]. El sangrado uterino excesivo puede limitar la visualización durante la histeroscopia, pero no es una contraindicación [3]. Las comorbilidades médicas (p.ej. Enfermedad coronaria, diátesis hemorrágica) también son contraindicaciones potenciales para la cirugía histeroscópica. Sin embargo, dado que este es un procedimiento mínimamente invasivo, rara vez está contraindicado en pocas mujeres.

### Instrumentación

El histeroscopio rígido incluye una funda exterior que rodea los canales para el telescopio, la entrada y salida de medios de distensión y los instrumentos quirúrgicos. Se necesita equipo adicional para infundir y monitorear los medios de distensión uterina. Hay muchos tipos y tamaños diferentes de histeroscopios. Algunos son más adecuados para procedimientos de diagnóstico que quirúrgicos, o para procedimientos ambulatorios en lugar de quirófanos.

### Histeroscopios

**Diámetro exterior y longitud de trabajo**

● Diámetro exterior: el diámetro exterior total (OD) de un histeroscopio se refiere al diámetro de la vaina, un tubo de metal que alberga el telescopio y los instrumentos. Los OD de la vaina oscilan entre 3,1 y 10 mm. Los histeroscopios con un diámetro más pequeño causan menos dolor y disminuyen la necesidad de dilatación mecánica. Incluso reducir el tamaño de la vaina de 5 a 3,3 mm puede mejorar la comodidad del paciente (2). En general, la inserción de un histeroscopio con un DE> 5 mm requerirá dilatación cervical mecánica; la mayoría de los pacientes experimentarán molestias y necesitarán analgesia (p.ej. bloqueo paracervical, agentes no esteroides perioperatorios). Además, típicamente se requiere analgesia para los procedimientos quirúrgicos. Los procedimientos de diagnóstico realizados con vainas más pequeñas generalmente se pueden realizar sin dilatación y en el consultorio. Tanto las vainas de diagnóstico como las quirúrgicas están equipadas con llaves de paso o puertos para la instilación de medios de distensión. Para limpiar la sangre y así mejorar la visualización de la cavidad uterina, algunas vainas operativas tienen puertos duales que proporcionan un flujo laminar continuo de medios de distensión. Además, algunas vainas quirúrgicas aspiran trozos de tejido de la cavidad uterina (es decir, para eliminar restos o recuperar muestras para evaluación patológica). Esto permite la eliminación de residuos grandes, mientras se mantiene la dilatación cervical.

- Los histeroscopios de diagnóstico seleccionados permiten biopsias dirigidas y la recuperación de cuerpos extraños, así como una cirugía intrauterina limitada (eliminación de adherencias finas o pólipos endometriales pequeños).
- Las vainas operativas simples utilizan el canal de medios de dilatación para la inserción de instrumentos. Aunque este método es fácil y permite utilizar una funda de diámetro pequeño, las fugas de medio son comunes.
- Las vainas quirúrgicas avanzadas pueden tener tres canales: dos para instrumentos quirúrgicos y uno para instilar medios de distensión.
- Otras vainas operativas contienen herramientas operativas fijadas permanentemente, como instrumentos de biopsia, fórceps o tijeras.

● Longitud de trabajo: la longitud de trabajo de un histeroscopio mide desde el ocular hasta la punta distal y puede oscilar entre 160 y 302 mm. Un elemento de trabajo más largo permite al histeroscopista estar más lejos de la vagina.

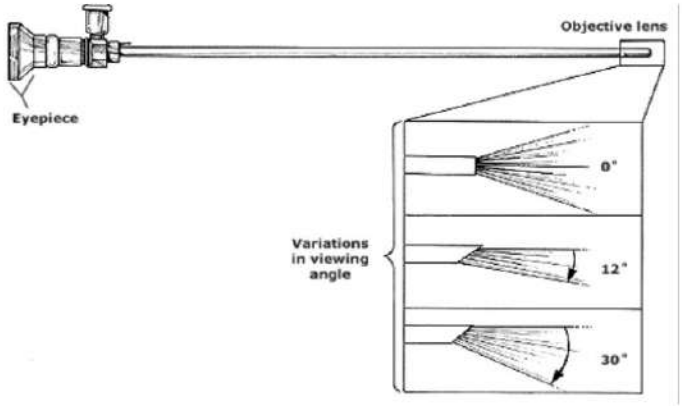
● Rígidos versus flexibles: la mayoría de los histeroscopios son rígidos, pero los de calibre estrecho (<5 mm) también pueden ser semirrígidos o flexibles. Los histeroscopios rígidos causan más dolor intraoperatorio, pero ofrecen mejor calidad óptica y son menos costosos [3]. La histeroscopia flexible es especialmente útil para procedimientos diagnósticos u operatorios en mujeres con un útero de forma irregular, ya que la punta distal puede desviarse hacia arriba o hacia abajo (p.ej. Para la canulación de trompas o lisis de adherencias cerca de los orificios de las trompas).

● Óptica: la calidad de visualización varía entre los telescopios histeroscópicos. En general, las cámaras de mayor calidad tienen diámetros más grandes y son más costosas. Por lo tanto, los telescopios de calibre estrecho proporcionan una calidad adecuada para los procedimientos de diagnóstico de rutina, mientras que las cámaras de alta calidad son preferibles para la histeroscopia operatoria avanzada.

El telescopio consta de tres partes: el ocular, el cilindro y la lente del objetivo. La imagen depende de las características de estos componentes. Los histeroscopios son monoculares (un solo ocular) y, por lo tanto, proporcionan poca percepción de profundidad. El cirujano puede mirar directamente a través del ocular o ver la imagen a través de un sistema de monitoreo de video. El uso de un sistema de monitoreo de video permite que otro personal de la sala de operaciones y el paciente vean el procedimiento y también permite fotografías y grabaciones de video para la documentación.

Los ángulos de visión varían de cero a 70 grados. Un histeroscopio de cero grados proporciona una vista panorámica en línea con la vaina. El aumento de los ángulos de visión permite al cirujano visualizar áreas a la izquierda o derecha de la línea media sin mover el telescopio de un lado a otro (por ejemplo, para ver los orificios tubáricos o una lesión focal en una cavidad de forma irregular).

Hay dos sistemas ópticos histeroscópicos principales: óptico directo y de contacto.




• El histeroscopio óptico directo, derivado del cistoscopio, proporciona al cirujano una visión global de la cavidad uterina. Se utiliza un medio de distensión y la imagen está bien iluminada y tiene un contraste y una resolución excelentes.

• Por el contrario, los histeroscopios de contacto funcionan sin un medio de distensión y solo proporcionan una vista focal de la cavidad endometrial, ya que solo se puede ver el tejido en contacto directo con el endoscopio [4]. Por tanto, a menos que se explore la cavidad uterina de forma lenta y sistemática, se puede pasar por alto una patología importante. Este enfoque rara vez se utiliza.

● Fuente de luz: la iluminación para la histeroscopia la proporciona una fuente de luz conectada al histeroscopio mediante un cable de fibra óptica. Las fibras ópticas permiten la transmisión de luz brillante sin la transmisión de calor significativo.

La mayoría de las fuentes de luz son halógenas o xenón. Cualquiera de los tipos de lámpara proporciona una iluminación adecuada para procedimientos quirúrgicos, fotografía y grabación de video. Las lámparas de xenón son más caras que las halógenas.

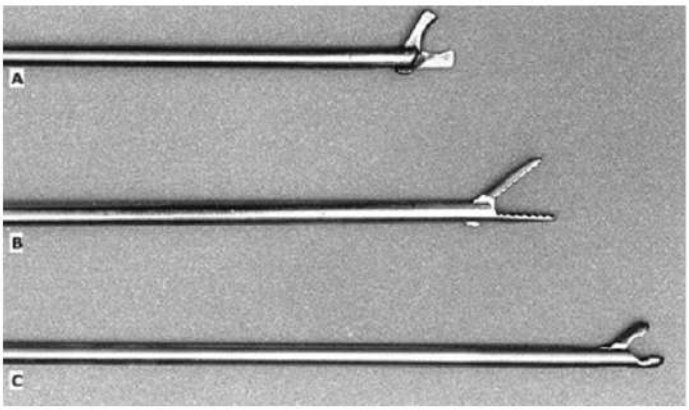
### Instrumentos de trabajo

Los histeroscopios quirúrgicos se utilizan para extirpar lesiones endocervicales o endometriales (p.ej. Miomas submucosos, pólipos endometriales) o para realizar una ablación / resección endometrial. Algunos histeroscopios quirúrgicos, pero no todos, utilizan cortes electroquirúrgicos. El láser rara vez se utiliza en los procedimientos histeroscópicos modernos.

Los tres tipos de histeroscopios operatorios son:

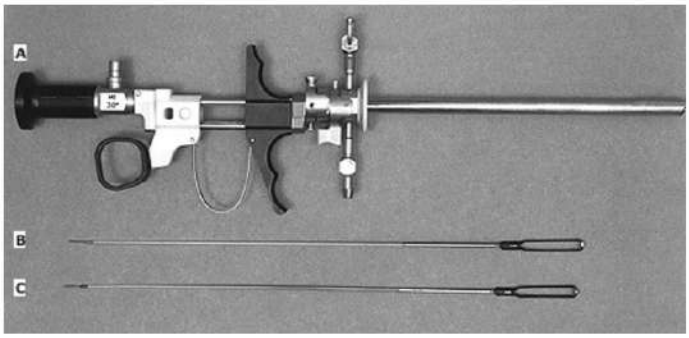
- Vaina operatoria con instrumentos insertados a través de canales o fijados a la vaina
- Resectoscopio electroquirúrgico
- Morcelador histeroscópico

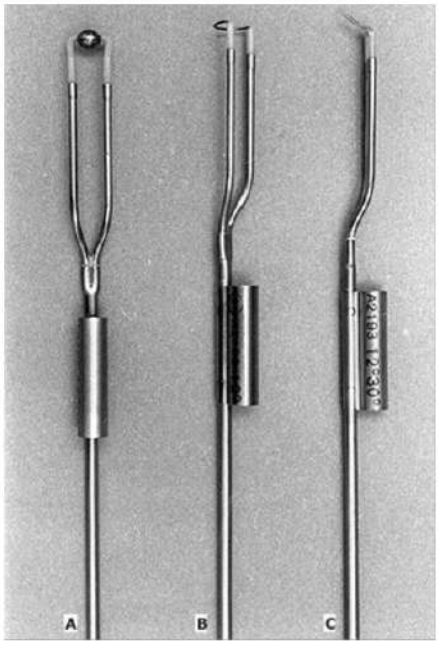
**Vainas quirúrgicas:** se ha desarrollado o adaptado una variedad de instrumentos flexibles, semirrígidos y rígidos para la cirugía histeroscópica. Los instrumentos flexibles y semirrígidos tienen un diámetro de 2 a 3 mm y se insertan a través de un canal de operación en la vaina [4]. Estos instrumentos incluyen tijeras, fórceps de agarre, fórceps de biopsia y electrodos punteados. Los instrumentos semirrígidos o flexibles pueden ser frágiles y deben manipularse con cuidado para evitar daños. Los instrumentos rígidos también se pueden insertar a través de un canal o se pueden fijar al extremo del histeroscopio. Los instrumentos fijos no se utilizan comúnmente, ya que deben insertarse, retirarse y manipularse junto con todo el histeroscopio. Algunos sistemas tienen vainas que usan succión para recuperar fragmentos de tejido sin quitar el histeroscopio.




**Resectoscopios:** los resectoscopios consisten típicamente en una vaina de 7 a 9 mm [4]. Utilizan energía eléctrica de radiofrecuencia que puede ser monopolar o bipolar. Cuando se usa un resectoscopio monopolar, el paciente debe estar conectado a tierra y debe usarse un medio de distensión no conductor (es decir, no electrolito). Los resectoscopios bipolares son un desarrollo más reciente y se pueden utilizar con medios de distensión de electrolitos (p.ej. Solución salina o lactato de Ringer) [4].

Tradicionalmente, las herramientas de radiofrecuencia para el resectoscopio han incluido el asa (corte de tejido) y el rollerball (coagulación). Se han introducido electrodos vapori-zadores más nuevos (p.ej. VaporTrode, Versapoint) que vaporizan las lesiones y, por lo tanto, eliminan la necesidad de eliminar los trozos de tejido flotantes. Por supuesto, no son apropiados para procedimientos en los que se necesita una muestra para histología. El montaje de resectoscopios generalmente requiere algo de práctica y debe dominarse an-tes de emprender un procedimiento quirúrgico.



**Morcelador histeroscópico:** el morcelador histeroscópico consiste en una cuchilla giratoria que corta las lesiones; luego, el tejido se aspira a través del morcelador [5]. Los morceladores, que se insertan a través del canal de trabajo del histeroscopio, existen para su uso con histeroscopios de 6 mm, 7 mm y 9 mm. El morcelador no utiliza energía eléctrica de radiofrecuencia y, por lo tanto, no puede coagular los vasos sangrantes que se encu-entran durante la cirugía.

### Medios de distensión

**Medios de distensión:** la histeroscopia se realiza utilizando un medio de distensión para proporcionar una vista global de la cavidad endometrial. Los medios de distensión más utilizados son los fluidos de baja viscosidad y el dióxido de carbono. El dióxido de carbono se utiliza para procedimientos de diagnóstico.

### Planeación prequirúrgica

**Elección de un entorno quirúrgico:** los entornos ambulatorios son cada vez más comunes para el diagnóstico y algunas histeroscopia operatoria (p. ej. eliminación de pequeñas lesiones o adherencias). Los entornos ambulatorios son aceptables para los pacientes, ahorran tiempo y son rentables en comparación con los procedimientos de quirófano, y deben utilizarse siempre que sea posible [5]. Abordaje de la histeroscopia ambulatoria: las razones más comunes por las que no se completa una histeroscopia ambulatoria son el dolor, la estenosis cervical y la mala visualización [5]. Por lo tanto, un enfoque para la histe-roscopia ambulatoria exitosa incluye:

- Asesoramiento y selección de pacientes
  - Excluir a pacientes con estenosis cervical, movilidad limitada que dificulta el posicionamiento, comorbilidades que requieran un seguimiento intensivo o que no puedan tolerar el procedimiento con anestesia local.
  - Brindar orientación anticipatoria sobre el grado y la duración del malestar.
  - Tranquilizar verbalmente al paciente durante el procedimiento.
- Selección y enfoque del procedimiento
  - Elija procedimientos que sean breves (<30 minutos).
  - Realizar diagnósticos o procedimientos quirúrgicos menores.
  - Minimizar el dolor intraoperatorio.
- Minimizar la dilatación cervical
  - Trate previamente con prostaglandina la noche antes del procedimiento (p. ej. una dosis única de misoprostol 200 mcg por vagina).
  - Utilice un histeroscopio de calibre estrecho (≤4 mm).
- Analgesia
  - Elija un plan anestésico específico para el paciente y el procedimiento (p. ej. Los procedimientos que incluyen biopsia endometrial o utilizan un histeroscopio de mayor diámetro tienen más probabilidades de requerir analgesia).
  - El uso de AINE se ha asociado con una reducción del dolor postesteroscopia y se puede usar posoperatoriamente según sea necesario.

**Elección de un histeroscopio:** las opciones de instrumentación para la histeroscopia deben adaptarse al procedimiento y al entorno operatorio. La histeroscopia diagnóstica, particularmente en el entorno ambulatorio, se basa en un diámetro externo (OD) pequeño para minimizar tanto la necesidad de dilatación cervical como la incomodidad del paciente. Para los procedimientos menores realizados de forma ambulatoria y / o con anestesia local, también tiene sentido equilibrar la diámetro y la calidad óptica. Sin embargo, en general, se requerirá un diámetro mayor para acomodar los instrumentos quirúrgicos en comparación con la histeroscopia diagnóstica. Los procedimientos quirúrgicos avanzados requieren un histeroscopio quirúrgico con uno o dos canales para instrumentos y también un telescopio de alta calidad.

**Elección de un medio de distensión:** los procedimientos de diagnóstico se pueden realizar utilizando

dióxido de carbono o solución salina normal. Para los procedimientos quirúrgicos que utilizan instrumentos electroquirúrgicos monopolares, se requiere un líquido no conductor (p.ej. Glicina) para evitar lesiones térmicas. Los procedimientos electroquirúrgicos bipolares se pueden realizar utilizando un líquido isotónico (p.ej. Solución salina normal o lactato de Ringer), lo que evita los riesgos de desequilibrios electrolíticos y os-molares asociados con soluciones no conductoras.

**Evaluación:** se realiza un historial médico, que incluye: preguntas detalladas sobre los síntomas que se relacionan con la indicación del procedimiento, historial obstétrico y quirúrgico y comorbilidades médicas, medicamentos y alergias. Se realiza un examen físico completo pélvico y general, con especial atención al tamaño y movilidad del útero y la permeabilidad del cuello uterino. Se realiza una prueba de embarazo. Los cultivos cervi-cales son apropiados si se sospecha cervicitis.

**Momento y preparación del endometrio:**

• Para las mujeres premenopáusicas con ciclos menstruales regulares, se prefiere reali-zar la histeroscopia durante la fase proliferativa (es decir, folicular) para visualizar la cavidad uterina [5]. Durante la fase secretora, el endometrio grueso puede imitar pólipos endometriales y dar lugar a diagnósticos inexactos. Además, durante la menstruación, la sangre puede interferir con la visualización.

• En mujeres en edad reproductiva con sangrado uterino irregular, el momento ideal para el procedimiento es impredecible. Por lo tanto, se debe advertir a las pacientes que se puede intentar un procedimiento, pero que es posible que sea necesario reprogramarlo si la sangre que oscurece hace que sea imposible evaluar la cavidad uterina. A menudo, la cirugía todavía es factible, porque las bombas de líquido facilitan la visualización al eliminar rápidamente los desechos y la sangre. Otro enfoque es el adelgazamiento farmacológico del endometrio. Los agentes diluyentes deben usarse solo cuando el cirujano planea la resección histeroscópica operatoria de un leiomioma o la ablación endometrial. No se deben usar agentes diluyentes cuando se planea la histeroscopia diagnóstica sola, ya que estas hormonas pueden influir en la histología del endometrio. Los agentes más comúnmente utilizados son los anticonceptivos de estrógeno-progestágeno o progestágenos solos (p.ej. Acetato de medroxiprogesterona oral 10 mg al día en los días 15 a 26 del ciclo) [6]. Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y el danazol también son eficaces, pero se utilizan con poca frecuencia debido a sus efectos adversos [6]. Todos estos agentes requieren al menos dos meses de terapia para adelgazar eficazmente el endometrio. Se han propuesto regímenes que requieren una duración más corta de la terapia (p.ej. Desogestrel y raloxifeno) [6].

• Para las mujeres posmenopáusicas, la histeroscopia se puede realizar en cualquier momento.

**Preparación y dilatación del cuello uterino:** la dilatación adecuada del cuello uterino es un paso importante en la histeroscopia, ya que casi el 50 por ciento de las complicaciones histeroscópicas se asocian con el paso difícil del histeroscopio a través del canal cervical [6]. No todas las mujeres requerirán dilatación cervical para la histeroscopia, es decir, las mujeres premenopáusicas que se someten a una histeroscopia con un calibre estrecho (<5 mm) o un histeroscopio flexible. Las mujeres que se benefician de la dilatación cervical incluyen aquellas que se someten a procedimientos con histeroscopios más grandes (≥5 mm), mujeres con antecedentes de estenosis cervical o cirugía cervical y mujeres posmenopáusicas. La dilatación cervical puede realizarse mecánicamente en el momento del procedimiento (dilatadores) o preoperatoriamente con agentes de maduración cervical (misoprostol o dinoprostona) o dilatadores osmóticos vaginales (laminaria).

En general, se prefiere la dilatación preoperatoria porque evita o reduce la necesidad de dilatación mecánica y los riesgos asociados de dolor, perforación uterina y creación de una vía falsa [6]. No se han determinado la dosis, la vía y el momento óptimos antes del tratamiento con misoprostol; la mayoría de los estudios han utilizado de 200 a 400 mcg 12 a 24 hrs antes del procedimiento. Si bien los ensayos que comparan la administración oral versus vaginal de misoprostol han informado resultados contradictorios con respecto a la superiori-dad, ambas vías de administración parecen mejorar la dilatación cervical preoperatoria y la facilidad del procedimiento [6].

**Antibióticos profilácticos:** los antibióticos no se administran de forma rutinaria durante la histeroscopia para prevenir la infección del sitio quirúrgico o la endocarditis, ya que la infección postisteroscopia se produce en menos del 1% de las mujeres [7].

**Antisepsia:** la solución de povidona yodada se usa típicamente para la preparación vaginal estéril. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen el efecto de la preparación vaginal sobre el riesgo de prevención de infecciones del sitio quirúrgico.

**Manejo del dolor:** es posible que se necesite anestesia para limitar el dolor y facilitar la histeroscopia. Las partes del procedimiento que son potencialmente dolorosas incluyen, la dilatación del cuello uterino, la inserción del histeroscopio, la distensión uterina y la biop-sia uterina [7]. La mayoría de las mujeres pueden someterse a una histeroscopia diagnósti-ca sin anestesia [7]. Los beneficios de no usar anestesia incluyen la ausencia de reaccio-nes adversas a los medicamentos, la reducción del tiempo y el costo del procedimiento y la evitación de un bloqueo paracervical que induce dolor [7]. No utilizar anestesia parece particularmente apropiado para los procedimientos de diagnóstico que utilizan un histero-scopio de <4 mm de diámetro. Para las mujeres que se someten a una histeroscopia quirúrgica simple (p.ej. Extracción de DIU) o histeroscopia con un histeroscopio de 4 mm o más, se prefiere un bloqueo paracervical porque es de bajo costo, bien tolerado y reduce algunos aspectos del dolor.

Las mujeres que se someten a una histeroscopia quirúrgica con procedimientos intrauterinos (p.ej. Miomectomía, evacuación uterina) normalmente requieren un control del dolor adicional al que proporciona un bloqueo paracervical [8]. Las opciones incluyen medicación intravenosa (es decir, sedación consciente) y anestesia regional o general. El bloqueo paracervical se puede combinar con estas otras modalidades, pero no se ha demostrado ningún beneficio [8]. La anestesia regional o general se reserva para las mujeres que no pueden tolerar un procedimiento con anestesia local o intravenosa, como las pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos extensos (p.ej. Resección del tabique uterino) o que tienen otras comorbilidades médicas [8]. Los pacientes con comorbilidades pueden requerir una monitorización intensiva en un quirófano, incluso cuando se planifica anestesia local o sedación consciente.

### Procedimiento quirúrgico

No es necesario un catéter uretral de Foley a menos que sea necesario un control intensivo de la producción de orina (p.ej. Procedimiento prolongado, absorción excesiva de lí-quidos o necesidad de diuresis del paciente).

**1. Entrada y dilatación cervical:** los pasos iniciales para todos los procedimientos histeroscópicos son los mismos que para otros procedimientos transcervicales (paciente en posición de litotomía dorsal, colocación de espéculo, dilatación mecánica según sea necesario). El cuello uterino no debe dilatarse más allá del tamaño del histeroscopio, ya que esto puede causar una fuga del medio de distensión. Un obturador extraíble (varilla dentro de la vaina) es especialmente útil para introducir la vaina en la cavidad uterina cuando la entrada es difícil. Sin embargo, en general es recomendable introducir el histeroscopio bajo visualización directa para poder navegar por el canal

cervical. Una vez que se ha insertado el histeroscopio, es útil retirar el espéculo; el uso de un espéculo bivalvo (abierto por un lado) lo hace posible. Inserte el histeroscopio a través del orificio cervical bajo visión endoscópica directa y retire el espéculo. Algunos expertos abogan por un enfoque alternativo a la técnica clásica de entrada inicial (especialmente para procedimientos de diagnóstico), la técnica vaginoscópica, que evita el uso de un espéculo.

• Técnica vaginoscópica: la técnica vaginoscópica o "sin contacto" se realiza sin espéculo o tenáculo y sin anestesia [9]. Las mujeres con estenosis cervical no son candidatas para este enfoque. Para realizar la técnica vaginoscópica, realice un examen pélvico bimanual con la paciente en posición de litotomía dorsal. Prepare el introito vaginal con solución salina o povidona yodada [9]. Sin utilizar un espéculo, introduzca un histeroscopio rígido o semirrígido de calibre estrecho (<4 mm) en el introito vaginal. Infundir solución salina normal a una presión de 150 mmHg [9]. Cierre los labios menores manualmente si es necesario para contener el medio de distensión. Visualice el cuello uterino y dirija el histeroscopio a través del canal cervical hacia la cavidad uterina.

**2. Evaluación del endocérvix:** el endocérvix se puede inspeccionar fácilmente durante la inserción del histeroscopio. Cualquier lesión que requiera una evaluación adicional se puede visualizar retirando el histeroscopio al sitio de la lesión.

**3. Evaluación de la cavidad uterina:** una vez que el histeroscopio está dentro de la cavidad endometrial, la cavidad uterina se distiende. Se inspecciona toda la cavidad, incluidos los orificios de las trompas y cualquier patología. A menudo es útil tomar fotografías para la documentación y la comunicación con el paciente. Ya sea que utilice un medio gaseoso o líquido, después de la distensión uterina inicial, desinfle la cavidad endometrial. Esto evitará la "visión histeroscópica negativa" (es decir, el aplanamiento de las lesiones por la presión de la distensión, lo que las hace difíciles de ver). En general, del 1 al 3 por ciento de las lesiones endometriales benignas o malignas se pasan por alto en la histeroscopia [9]. Para evitar pasar por alto la patología uterina, se debe realizar un muestreo endometrial (biopsias histeroscópicas o muestreo ciego) en pacientes con patología endometrial global o con sangrado persistente y sin hallazgos histeroscópicos. Las mujeres con patología focal deben someterse a la extirpación de lesiones dirigida histeroscópicamente.

**4. Manejo de los medios distendidos:** uno de los factores más importantes en la realización de la histeroscopia operatoria es el mantenimiento de un campo operatorio despejado. Para medios fluidos, esto se logra de manera más segura con un histeroscopio de flujo continuo y una bomba de fluidos. Se puede encontrar por separado una discusión completa sobre la elección y el manejo de los medios de comunicación distendidos.

**5. Reacciones vasovagales:** el síncope vasovagal (también llamado síncope neurocardiogénico) suele estar asociado, aunque no siempre, con un pródromo de mareos, náuseas, bradicardia, palidez o diaforesis. Cuando se presentan estos síntomas, las medidas útiles son: detener el procedimiento, colocar a la paciente en decúbito supino con las piernas levantadas o en posición de Trendelenburg y administrar líquido intravenoso. Algunos pacientes pueden requerir atropina (0.5 a 1 mg IV cada cinco minutos, sin exceder un total de 3 mg o 0.04 mg / kg).

### Retos quirúrgicos

Aquí hay varias razones para el fracaso histeroscópico. Como se señaló anteriormente, en el entorno del consultorio, el dolor, la estenosis cervical y la mala visualización son las razones más comunes para finalizar un procedimiento. Además, es posible que sea necesario detener la histeroscopia operatoria avanzada debido a una absorción excesiva de líquido o una perforación uterina (que impide una distensión uterina adecuada).

• **Estenosis cervical:** la maduración cervical previa al procedimiento con misoprostol e instrumentos

de diámetro pequeño puede reducir la frecuencia de falla del procedimiento debido a estenosis cervical. En mujeres posmenopáusicas con estenosis cervical, una opción es tratar con dos a cuatro semanas o más de estrógeno vaginal antes del procedimiento para ablandar el cuello uterino y así facilitar la acción del misoprostol, aunque no se ha demostrado la eficacia de este enfoque. Cuando la dilatación del cuello uterino es difícil, se puede pasar un histeroscopio flexible más fácilmente que un dilatador rígido o un sonido. Además, la vista directa ayuda a navegar por el canal. Si no se puede insertar fácilmente un dilatador pequeño, se puede realizar una histeroscopia con guía ecográfica para confirmar el paso correcto del dilatador en la cavidad endometrial y asegurarse de que no se cree un pasaje falso.

- **Malposición uterina:** la retroversión o anteversión uterina extrema puede ser congénita o puede deberse a adherencias pélvicas. Es de destacar que la mala posición puede aumentar el riesgo de perforación uterina. Cuando el útero está muy angulado, se deben visualizar los orificios tubáricos para confirmar que se ha evaluado toda la cavidad uterina.
- **Distensión uterina difícil:** una vez que se ha dilatado el cuello uterino, es inusual tener dificultades para instilar un medio de distensión. Si se encuentra esta dificultad, es probable que haya una obstrucción en la cavidad uterina (p.ej. Sinequias, malignidad).
- **Sangrado:** el sangrado puede afectar la visualización ya sea directamente o, si se usa dióxido de carbono para la distensión, el sangrado puede provocar la formación de burbujas de gas. Las burbujas de gas se pueden eliminar cambiando a un medio fluido. Para procedimientos con medios fluidos, el uso de un histeroscopio de flujo continuo permite el lavado de la cavidad endometrial.

### Cuidados postoperatorios

La mayoría de los pacientes experimentan parestesias posoperatorios o sangrado leve y algunos se quejan de malestar vaginal. La distensión por dióxido de carbono puede causar dolor referido en el hombro, pero normalmente se resuelve en 15 minutos [10]. El acetaminofén o los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser adecuados para el control del dolor posoperatorio, si es necesario. La paciente puede reanudar la mayoría de sus actividades normales en 24 horas y debe seguir las instrucciones postoperatorias estándar para los procedimientos ginecológicos.

Se puede indicar una visita de seguimiento dos semanas después de la operación para evaluar si hay más complicaciones y revisar los resultados de la patología.

### Complicaciones

**Perforación uterina:** la perforación uterina es la complicación más común de la histeroscopia. En la mayoría de los estudios, la histeroscopia se complica por la perforación uterina confirmada en el 0,8 al 1,6 por ciento de los procedimientos quirúrgicos [11]. Puede ocurrir una perforación uterina durante la dilatación cervical mecánica o la inserción del histeroscopio. Tal perforación puede reconocerse cuando un instrumento pasa más allá de la profundidad del fondo uterino, cuando hay una pérdida repentina de visualización, cuando el epiplón o el intestino o las estructuras peritoneales pueden visualizarse en el fondo uterino, o cuando hay un aumento repentino en el déficit de líquido. Si se produce una perforación uterina, se deben retirar todos los instrumentos del útero y se debe evaluar el estado hemodinámico de la paciente.

**Lesión del tracto urinario o del intestino:** la lesión del intestino o de la vejiga es poco común, pero puede ocurrir en asociación con una perforación uterina o como resultado del uso de corriente eléctrica.

**Laceración cervical:** pueden ocurrir laceraciones cervicales, particularmente en mujeres con estenosis cervical. Las laceraciones grandes o sangrantes requieren suturas.

**Absorción excesiva de líquidos:** las complicaciones relacionadas con los medios de distensión varían según la población de pacientes y los medios utilizados.

**Embolia:** la embolia (aire o dióxido de carbono) puede ocurrir con cualquier técnica histeroscópica y puede causar colapso cardiovascular [16].

**Hemorragia:** las posibles fuentes de hemorragia intraoperatoria incluyen los sitios operatorios, la perforación uterina y la laceración cervical. El sangrado de las laceraciones cervicales que se reconoce en la cirugía se puede controlar con el instrumento quirúrgico o con suturas. El sangrado de un sitio específico dentro de la cavidad uterina, sin sospecha de perforación uterina, se puede controlar con electrocirugía en la mayoría de los casos. Las mujeres con hemorragia difusa deben ser evaluadas para detectar coagulopatía. Si la prueba de coagulación es normal y el sangrado difuso continúa, se puede tratar colocando un catéter de Foley en la cavidad uterina y luego dilatando el bulbo con 15 a 30 ml de agua. El sangrado postoperatorio (sin sospecha de perforación uterina), también se puede manejar con esta técnica.

**Lesión electroquirúrgica:** los efectos térmicos de la radiofrecuencia o la energía láser pueden causar lesiones en la cavidad uterina, así como en el intestino, la vejiga urinaria y los grandes vasos pélvicos [13]. El riesgo de lesión térmica puede minimizarse moviendo siempre el instrumento eléctrico cuando está activado porque la temperatura de la superficie serosa uterina no aumenta apreciablemente si el instrumento no se mantiene estacionario durante la coagulación [14]. La lesión térmica vaginal puede resultar de la sobredilatación del cuello uterino o de la activación de la corriente cuando la vaina externa está a menos de 2 cm del orificio cervical externo [15]. Los defectos del aislamiento de los electrodos también pueden provocar lesiones térmicas.

**Sepsis:** generalmente es el resultado de una lesión intestinal térmica no reconocida. Las fístulas o ascitis urinaria pueden ocurrir por una lesión de la vejiga no reconocida. Tales complicaciones requieren la consulta con un cirujano colorrectal, un urólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.

**Infección:** el riesgo de infección después de la histeroscopia operatoria es bajo. Los estudios de 2000 o más procedimientos informan incidencias posoperatorias de 0,1 a 0,9 por ciento de incidencia de endometritis y 0,6 por ciento de infecciones del tracto urinario.

## Conclusiones

La histeroscopia se ha convertido en el procedimiento número uno a nivel mundial para el diagnóstico y manejo de la patología intrauterina. Por medio de la histeroscopia diagnóstica podemos visualizar una amplia gama de trastornos intracavitarios y, gracias a nuevos modelos de histeroscopios, muchas veces podemos realizar procedimientos quirúrgicos menores.

El surgimiento de cámaras de video digitales que se incorporan a las ópticas, trajo como consecuencia mayor comodidad para el histeroscopista y una mejor visualización de la cavidad uterina, así como una mejor participación del resto del personal de quirófano que ahora pueden presenciar el procedimiento.

Debido a los avances tecnológicos es posible ahora la histeroscopia de consultorio, resultando en mayor comodidad para la paciente, la cual es atendida en forma ambulatoria, con un gran ahorro en costos y tiempo.

Pero es de suma importancia conocer las partes que lo forman, así como un entrenamiento teórico y práctico para realizar este procedimiento que aparentemente es sencillo de realizar y que tiene pocas complicaciones, y de esta forma obtener el mayor beneficio de esta nueva tecnología en nuestra área.

REVISTA DE LA FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES
DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
Órgano de difusión científica
Noviembre 2021

FLASOG
Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología

# SUSCRÍBETE

## A NUESTRO CANAL DE

## YouTube

FLASOG
VISITA NUESTRO
SITIO WEB
Actualizado diariamente con artículos y protocolos de las instituciones más prestigiosas de Latinoamérica y el mundo.
www.flasog.org
/@FLASOG
FLASOG
INICIO
CONÓCENOS
CALENDARIO
CONGRESOS
PUBLICACIONES
CONTACTO
FLASOG
Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología
PRÓXIMOS EVENTOS

# BOLETÍN FLASOG

## ¡MANTENTE ACTUALIZADO!

SIGUE NUESTRAS ACTIVIDADES Y NOTICIAS EN NUESTRO BOLETÍN

Encuéntralo cada día 1ro. de mes
en nuestras redes sociales y sitio web.

**www.flasog.org**

/@FLASOG

BOLETÍN FLASOG

AÑO 4 | NO. 15 | ENERO 2021

EDITORIAL

LA IMPORTANCIA DE LA CERTIFICACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz.
Director Científico FLASOG (2017-2020).
Vicepresidente Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia (2018-2019)

Las competencias de los especialistas en Ginecología y Obstetricia, así como de las subespecialidades que derivan de esta: Uroginecología, Medicina Materno Fetal y Biología de la Reproducción, son el resultado en general de los centros de enseñanza reconocido por las autoridades de los gobiernos federales.

En México, la *Secretaría de Educación Pública* (equivalente en Latinoamérica de Ministerio), es el órgano máximo que regula todo el proceso educativo de cualquier profesionista.

En el caso de los médicos de todas las especialidades, la mencionada Secretaría se auxilia de *CONACEM (Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas)* que otorga la idoneidad a todos los Consejos de Especialidades Médicas para que estos ofrezcan mecanismos y condiciones para que presenten el examen de certificación y el mantenimiento de vigencia (cada 5 años este último).

En México es obligatorio por ley estar certificado. Para llevar a cabo esta labor, el *Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia* mantiene una actualización permanente de un banco de reactivos, a través de los comités compuesto por pares que son rigurosamente seleccionados.

Aparte de cumplir con el principal requisito del que ya hablamos, el *Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia* analiza los resultados obtenidos en el examen de certificación por los egresados de cada uno de los centros formadores de especialistas y los comunica a los encargados de estos, para señalar las áreas de oportunidad y puedan trabajar en los campos de aprendizaje con la intención de mejora, en temas de importancia capital, por ejemplo: hemorragia obstétrica.

Lo mismo hacemos a nivel de todo el territorio nacional, a través de comunicar a cada una de las 7 regiones en las que está dividida la *Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología* (FEMECOG), la

COMITÉ EJECUTIVO FLASOG

Dr. Samuel Karchmer K.
Presidente

Dr. Jorge Méndez Truoque
Vicepresidente

Dr. Luis R. Hernández G.
Secretario

Dr. Alfonso Arias
Tesorero

Dr. Néstor C. Garello
Presidente Electo

Dr. Edgar Iván Ortiz L.
Past President

Dr. Miguel A. Mancera R.
Director Científico

Dr. José F. De Gracia
Director Administrativo

Dr. Ricardo Fescina
Director Ejecutivo

1