

“MIOMAS Y ONDAS DE CHOQUE”

Tratamiento no invasivo de la hipermenorrea miomatosa con ondas de choque focalizadas de baja intensidad.

Autor: Dr. César R. Eisner

Médico. M.N.: 64.575 (U.B.A-1982).

Médico especialista en ecografía general y ultrasonografía (S.A.E.U 1987)

Certificación internacional en Ondas de Choque (I.S.M.S.T.2015)

CAMEC. Director Médico.

Gral. Urquiza 566. (ABD1221) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel: 4932-4555. Celular: 155-502-7555

camecargentina@gmail.com

RESUMEN:

El presente trabajo tiene como objetivo desarrollar una metodología terapéutica no invasiva que permita demostrar la eficacia de las ondas de choque focalizadas en el tratamiento de la hipermenorrea de origen miomatoso y la recuperación de la anemia consecuente, incrementando tanto la elasticidad de los miomas uterinos como el trofismo miometrial, a los efectos de lograr una adecuada hemostasia mediante una efectiva contracción uterina durante período menstrual. Para ello se tratarán de identificar, a propósito de un caso correspondiente a una paciente portadora de miomatosis intramural con hipermenorrea, los mecanismos intervinientes, determinar la dosis adecuada de ondas de choque a aplicar y potencia de las mismas. Para monitorear el tratamiento se utilizarán el ecodoppler y la elastografía transvaginal.

SUMMARY:

This paper aims to develop a non-invasive therapeutic methodology to demonstrate the effectiveness of focused shock waves in the treatment of menorrhagia of myomatous origin and the consequent recovery of anemia increasing both the elasticity of uterine fibroids as myometrial trofismo, in order to achieve adequate hemostasis through effective uterine contraction at the end from the period. To do this we will try to identify, concerning a case from a patient with intramural fibroids with menorrhagia, the mechanisms involved, determine the proper dosage of shock waves and power to apply them. To monitor treatment echodoppler and transvaginal elastography are used.

PALABRAS CLAVE: -MIOMAS UTERINOS-HIPERMENORREA- ONDAS DE CHOQUE- MECANOTRANSDUCCIÓN-TRANSDIFERENCIACIÓN- DISMENORREA- ELASTOGRAFÍA-

KEY WORDS: -UTERINE FIBROIDS-HYPERMENORRHEA-SHOCK WAVES- MECHANOTRANSDUCTION-TRANSDIFFERENTIATION- DYSMENORRHOEA- ELASTOGRAPHY-

INTRODUCCIÓN:

Los miomas uterinos, también llamados fibromas o fibroleiomiomas son tumores benignos que se presentan entre el 20% y 30% de las mujeres en edad reproductiva, con mayor incidencia entre los 30 y 50 años. Casi el 50% de ellos son asintomáticos, y el resto se presenta principalmente con hipermenorrea debido a su localización intrauterina, la que puede conducir a un cuadro anémico. Otras manifestaciones clínicas son la dismenorrea, el dolor pelviano, síntomas de compresión, aumento de la frecuencia urinaria, constipación e infertilidad. Los fibroleiomiomas son de etiología desconocida, pero se cree que se originarían por causas genéticas influidas por factores promotores (hormonales) y factores efectores (factores de crecimiento), y si bien crecen en respuesta a la estimulación de estrógenos y progesterona, los anticonceptivos orales no tienen un efecto claro sobre su prevalencia. La estructura tisular está constituida por células de músculo liso arremolinadas, fibroblastos y matriz extracelular con colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Algunos pueden calcificarse, y tienden a reducirse con la menopausia.

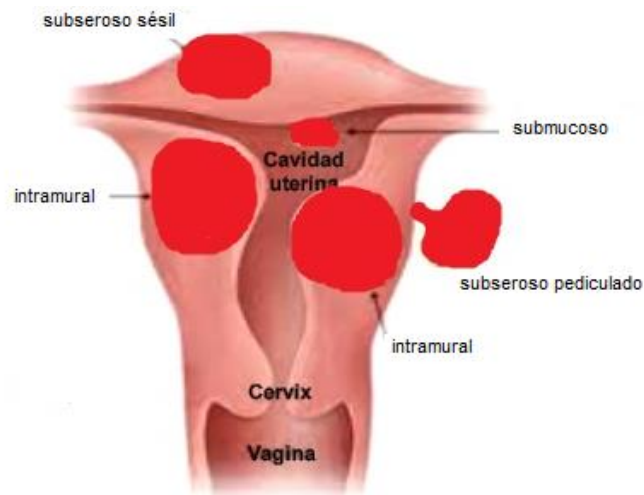


Figura 1: miomas

Por su localización pueden ser intramurales, submucosos o subserosos, y estos últimos pueden ser a su vez sésiles o pediculados. Se los diagnostica mediante la exploración bimanual o mediante la ecografía por vía transvaginal o abdominal, siendo esta última de elección cuando son muy voluminosos. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el sarcoma, que se presenta e 1 cada 2000 miomas, con la adenomiosis y con los pólipos endometriales.

El tratamiento puede ser expectante, médico o quirúrgico, con procedimientos invasivos, mínimamente invasivos o no invasivos. El tratamiento médico tiende a aliviar la sintomatología y permite conservar el útero. Los tratamientos médicos disponibles son: estrógenos y progestinas, los que presentan como complicación la atrofia endometrial y no reducen el volumen uterino. Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (análogos de la GnRH), que reducen el volumen del mioma debido a la reducción de las gonadotrofinas y estrógenos, pero sólo se usan durante los 3 meses previos a la cirugía de los grandes miomas, dado las complicaciones que presentan, a saber: sequedad vaginal, calores, depresión y fundamentalmente osteopenia y osteoporosis. También se utilizan los antagonistas de la GnRH, los inhibidores de la aromatasa, el tamoxifeno, la mifepristona,

el asoprisnil, el danazol, la gestrinona y el DIU con levornogestrel, los cuales reducen transitoriamente el volumen uterino e intentan reducir la menometrorragia. La cirugía está indicada cuando hay hipermenorrea y anemia consecuente, cuando se sospecha malignidad, cuando el volumen genera compresión de vejiga o recto, cuando por su ubicación genera infertilidad, cuando trae dolor o molestias por su voluminosidad, y en los casos de torsión de miomas subserosos pediculados. Los tratamientos quirúrgicos pueden ser la histerectomía, la miomectomía abdominal, laparoscópica o histeroscópica, la miólisis (coagulación con láser o radiofrecuencia) y la criomiólisis (congelamiento con nitrógeno líquido), que actúan por vía laparoscópica reduciendo únicamente el volumen de los miomas subserosos, y la embolización de la arteria uterina mediante cateterización con partículas de alcohol polivinílico, produciendo trombosis de los vasos que nutren el mioma. Esta última técnica puede presentar complicaciones tales como el sangrado excesivo, las infecciones, necrosis uterina y amenorrea cuando afecta a los ovarios. Una técnica no invasiva es el HIFU (high intensity focused ultrasound), aprobada por la FDA en octubre de 2004, en donde los ultrasonidos focalizados de alta intensidad producen hipertermia monitoreada por ecografía o RNM, produciendo la necrosis coagulativa del mioma, el cual progresivamente será absorbido por los macrófagos. También se están realizando ensayos con la histotripsia, que es similar al HIFU, pero que utiliza la cavitación controlada en reemplazo de la hipertermia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las ondas de choque se caracterizan por su alta velocidad (superior a la velocidad del sonido, que es de 1500 m/s en el agua), alta energía (>100 mp), crecimiento rápido (<10 ns), corta duración (10 ms) y amplio rango de frecuencias (de 1Hz a 20 Mhz). Las ondas de choque pueden ser focalizadas, desfocalizadas o radiales, aunque éstas últimas no son consideradas verdaderas ondas de choque sino ondas de presión, ya que tienen una forma diferente, inferiores niveles de energía y no generan las mismas respuestas a nivel de los tejidos biológicos. Además, el concepto de focalización implica máximos efectos focales y mínimos o nulos a nivel del aplicador o en los tejidos interpuestos.

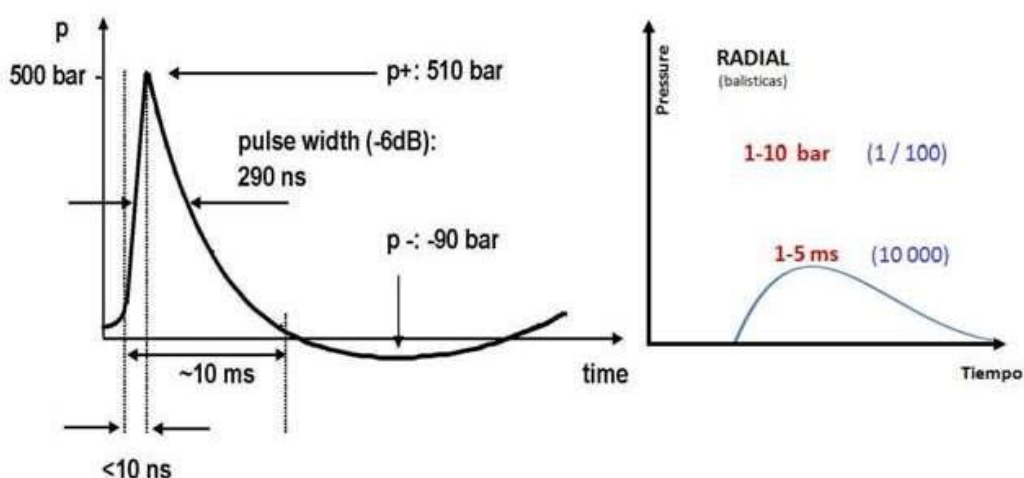


Figura 2: Ondas de choque (curvas).

Los equipos que generan las ondas de choque focalizadas pueden ser electrohidráulicos, piezoeléctricos o electromagnéticos, siendo estos últimos los que generan ondas más estables, con mayor energía y capacidad de penetración en los tejidos. Debemos diferenciar los equipos de litotricia

(ESWL) que actúan con potencias de alta intensidad (aproximadamente 20 Kv/mm²), de los equipos de terapia extracorpórea (ESWT), que funcionan con potencias de baja intensidad que no superan los 0,6 mJoules/mm² (120 veces menos potentes) y que tienen la capacidad de producir respuestas biológicas.



Figura 3: aplicadores focales y radiales

Figura 4: equipo de ondas de choque

Fundamentos biológicos:

Se denomina **mecanotransducción** al proceso mediante el cual una onda de choque genera una respuesta biológica. (1)

Las respuestas biológicas, producto de activar los núcleos celulares, se deben a la liberación al medio extracelular de sustancias regeneradoras, reparadoras, osteogénicas y angiogénicas, tales como

- el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) el cual forma nuevos vasos sanguíneos,
- el TGF- β 1 (factor de crecimiento transformante beta1) que actúa en los mecanismos de proliferación celular,
- el IGF-I (factor de crecimiento insulínico) que actúa en la formación de colágeno,
- el óxido nítrico, que es un potente vasodilatador
- el PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular) que es un factor angiogénico que favorece la síntesis de ADN,
- la eNOS (sintasa del oxido nítrico endotelial) también de acciones angiogénicas,
- la Sustancia P, que es un neuromodulador y vasodilatador,
- la BMP2 (proteína morfogénica ósea) que presenta acciones osteogénicas y condrogénicas (y es antagonista de la TGF- β 1),
- la prostaglandina E2, que es un agente oxiótico,
- las endorfinas, que son péptidos endógenos de acción analgésica,
- diferenciación y migración de las células madre.(2).

Al aplicar las ondas de choque de baja intensidad sobre tejidos con fibrosis, por medio de la **mecanotransducción** se estimula la liberación del TGF- β 1, el que se une al receptor del fibroblasto e induce la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y otros mediadores profibróticos, promoviendo la **transdiferenciación** (transición de células diferenciadas a menos diferenciadas) de fibroblasto a miofibroblasto (3). La transdiferenciación de fibroblasto a miofibroblasto se debe a alteraciones en la expresión de algunos grupos de genes que hacen posible la conversión fenotípica, y

comprende procesos de pérdida de adhesión y polaridad celular mediados por moléculas de e-cadherina, desestructuración del colágeno mediado por las metaloproteinasas, y contracción y migración celular de los miofibroblastos a partir de las propiedades contráctiles de la actina y la miosina. (4). El factor de transcripción celular *C/EBP α* , inducido por factores externos (en este caso las ondas de choque), es determinante en el proceso de transdiferenciación, promueve la expresión génica y participa en procesos de proliferación y diferenciación celular. La inducción a esta transición puede ser activada por la hipoxia y el stress celular, tal como el producido por las ondas de choque focalizadas de baja intensidad.

Los miofibroblastos son fibroblastos especializados que poseen características intermedias entre fibroblasto y célula muscular lisa. Los miofibroblastos son abundantes en zonas de cicatrización y difieren de las células musculares lisas en que carecen de lámina externa. Desempeñan un papel muy importante durante la inflamación, la reparación, la cicatrización y la regeneración de los tejidos. Poseen moléculas de actina y miosina en su citoplasma (como el miocito) de las que depende su gran capacidad contráctil y migratoria expresada, por ejemplo, en las secreciones glandulares, el peristaltismo, procesos de formación de granulomas o encapsulamientos.(5).

Cuando la liberación y activación de TGF- β 1 estimula la producción de proteínas de la matriz extracelular e inhibe su degradación, contribuye a la reparación de los tejidos y también a generar fibrosis tisular, como en la cicatrización de heridas.

En muchos procesos patológicos, el exceso de TGF- β 1 conduce a la fibrosis tisular, pero por otra parte, el TGF- β 1 es un conocido inductor de proteínas y genes que intervienen en la supervivencia y migración celular, siendo finalmente inhibido por la proteína morfogénica ósea (BMP 2 y BMP7), atribuyéndosele a esta última la capacidad de reversión de la fibrosis. (Las BMP son una subfamilia de la superfamilia de TGF- β y se identificaron originalmente como reguladoras de cartílago y la formación de hueso). (6).

Ante el estrés celular mediado por la hipoxia o por las ondas de choque, se produce la mecanotransducción, por la cual se liberan factores de crecimiento al activarse los núcleos celulares. La activación del núcleo libera, entre otros factores de crecimiento, el TGF- β 1, que es una citosina inmunomoduladora que responde de maneras diferentes dependiendo de las condiciones del entorno. Esa variabilidad de expresión génica se denomina **efecto pleiotrópico**.

La transdiferenciación, que es la transición de una célula diferenciada (el fibroblasto), a una menos diferenciada (el miofibroblasto), consta de una serie de pasos o procesos, a saber:

- 1º) La pérdida de la adhesión y polaridad celular, mediada por la E-cadherina. En esos casos, la inhibición de la expresión de la E-cadherina está regulada por el gen Snail.
- 2º) Desestructuración del colágeno, mediada por las metaloproteinasas (MMP). Las MMP pueden ser inhibidas por los TIMPs (inhibidores de las MMP).
- 3º) Contracción y migración celular (mediada por la actina y miosina)

Los Miofibroblastos (MFB):

Los **MFB** son una subfamilia de los FB con fenotipo semejante a las células musculares lisas porque expresan α SMA (actina del músculo liso) en su citoesqueleto. La proteína α SMA se encuentra en la célula muscular lisa pero no en el FB.

Funciones de los MFB:

- Cicatrización,
- Contractilidad (reduciendo el área de tejido en remodelación, llamada “**reacción desmoplástica**”)
- Síntesis**, remodelación y reparación de la MEC en tejidos NO cicatrizales, produciendo fibras colágenas, elásticas, glicaminoglicanos y fibronectina en intersticios, membranas basales y endoteliales.
- Producen respuestas inmunes por producir citocinas, estimulando las respuestas inflamatorias de los linfocitos, neutrófilos y células madre.
- Sintetizan prostaglandinas
- Producen colágeno tipo I y III en la MEC remodelando o reparando.
- Dan forma a los granulomas, secreciones gástricas, peristaltismo, etc.
- Producen óxido nítrico (regulando la inflamación)
- Generan una reacción desmoplástica en tumores (los “encapsulan”), mediante la proliferación de tejido fibrogénico dentro o en la periferia del tumor (como se observa en carcinomas mamarios, Hodkin, melanocarcinomas, etc).** El TGF- β 1 es el responsable de inducir la reacción desmoplástica de los MFB.
- Regulan localmente el flujo sanguíneo en los órganos o áreas en proceso de cicatrización**
- Almacenan calcio en alvéolas de su membrana plasmática, actuando como “marcapasos” del peristaltismo
- Participan en los procesos de **reparación y restitución celular.**

El origen de los MFB está aún hoy en discusión, pero el mecanismo más estudiado y reconocido a la fecha es por la transdiferenciación de los FB. El factor más potente que estimula esa transdiferenciación de FB en MFB, tanto in vivo como in vitro, es el **TGF- β 1**.

Hay que destacar que el TGF- β 1 estimula la transdiferenciación mediante la inducción de la síntesis y secreción de otros factores de crecimiento con los que actúa sinérgicamente, como el CTGF (factor de crecimiento del Tejido Conectivo).

Si el CTGF actúa en presencia del IGF (factor de crecimiento Insulínico) junto al TGF- β 1, estimula la transdiferenciación de FB a MFB, pero si el CTGF actúa en presencia del VEGF junto al TGF- β 1, mantiene el fenotipo del fibroblasto sin que este se transdiferencie a MFB.

En tejidos epiteliales del intestino o el estómago, en contraste con órganos parenquimatosos como el hígado, pulmón o riñón, no se desarrolla la fibrosis de manera uniforme.

En erosiones superficiales de las mucosas, los MFB atraviesan la membrana basal y remodelan la lesión, extendiéndose, interconectándose por sus uniones adherentes y sintetizando fibronexos por regulación del factor Rho, lo cual se coordina con la expresión de integrinas, permitiendo la fijación de los MFB a la MEC. Este proceso se conoce como **restitución**. Las prostaglandinas, inducidas por las enzimas COX1 y COX2 son los factores clave que promueven este proceso de restitución, pero también actúan estimulando a los MFB a desarrollar este proceso los factores de crecimiento TGF- β 1, VEGF, FGF1 y FGF2, la IL 1 (Interleucina 1) y el IFI γ (interferón gamma).

Si por el contrario, la herida es profunda y destruyó la membrana basal, habrá que reconstruir los tejidos subepiteliales, la MEC intersticial, los vasos sanguíneos, los nervios y los FB. En ese caso, las

células epiteliales y mesenquimatosas forman una nueva membrana basal y las células madre experimentan mitosis, proliferan y emigran por la nueva membrana basal originando MFB a partir de FB. Todo este proceso coordinado implica secreción de proteínas de la MEC y factores de crecimiento, así como la participación de MFB, por lo que se los considera cruciales en los procesos de restitución y reparación.

Aún no se conocen las razones por las cuales los MFB regulan las señales que inducen hacia la regeneración o bien hacia la fibrosis (a la que se considera patogénica).

En el presente trabajo se tratará de determinar, entre otros factores, si la estimulación de los núcleos celulares con ondas de choque focalizadas de baja intensidad puede regenerar la arquitectura tisular de los miomas a partir de la reconversión de fibroblastos a miofibroblastos, los que por su similitud con los miocitos permitirían contribuir a restaurar la funcionalidad miometrial, lo cual involucra su capacidad contráctil y consecuentemente hemostásica.

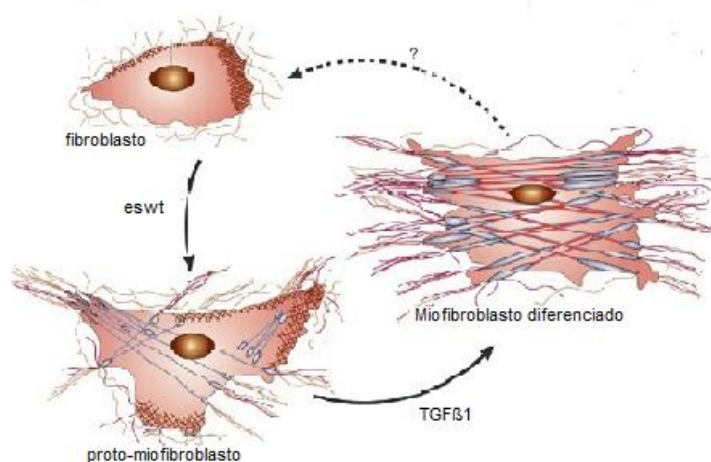


Figura 5: Transdiferenciación de fibroblasto a miofibroblasto.

Si tenemos en cuenta que los fibroleiomiomas aparecen después de la menarca, tras la hipertrofia uterina mediada por los estrógenos, debemos considerar que si al rápido crecimiento uterino no lo acompaña una adecuada vascularización de las ramas de las arterias uterinas, las áreas que estén sometidas a hipoxia sufrirán un stress que las llevará a preservarse reduciendo sus requerimientos de oxígeno, por lo que mediante un proceso de *fibrogenesis* (producida por miofibroblastos), remodelarían su estructura tisular “encapsulándose” (reacción desmoplásica) y produciendo núcleos fibromatosos, los que necesitan, y presentan, menor vascularización (tal como lo demuestra el ecodoppler) para adaptarse a esa situación (Teoría de R. Meyer).

Incluso es probable que este mecanismo se presente en mujeres adultas ante anomalías vasculares que limiten una adecuada perfusión miometrial.(tabaquismo, dislipemias, etc).

La capacidad migratoria y contráctil de los miofibroblastos participa en este proceso, tal como puede observarse también en la contracción de heridas, en la formación de granulomas o en el encapsulamiento progresivo de la peritonitis esclerosante (7). La aplicación de las ondas de choque, al producir la reconversión de fibroblastos a miofibroblastos, con su capacidad contráctil similar a las de los miocitos, permitiría restaurar la funcionalidad miometrial.

Las acciones angiogénicas del VEGF podrían contribuir a la sustentabilidad y persistencia de los cambios inducidos por las ondas de choque, así como la acción antifibrótica de las BMP, la vasodilatadora del óxido nítrico o las síntesis de ADN mediada por el PCNA.

Es probable que este proceso de “encapsulamiento adaptativo” en situaciones de hipoxia tisular también se repita en otras entidades patológicas como, por ejemplo, los lipomas subcutáneos o en la paniculopatía edemato-fibro-esclerótica, también conocida como celulitis. En este último caso, donde la acción estrogénica está presente promoviendo hipertrofia celular adipocitaria, se observa un déficit en la vascularización del tejido graso subcutáneo y encapsulamiento fibroso, por lo cual al participar los mismos mecanismos adaptativos podría ser pasible de responder al tratamiento con ondas de choque.

La comparación entre los mecanismos de cicatrización de heridas con los procesos que dan origen a los fibroleiomiomas podría ayudarnos a comprender a estos últimos, y también a entender el efecto que mediante la mecanotransducción y la transdiferenciación consecuente producen las ondas de choque sobre los miomas uterinos.

Considerando que la estructura histológica de los fibroleiomiomas está constituida por células de músculo liso arremolinadas, fibroblastos y matriz extracelular con colágeno, fibronectina y proteoglicanos, y conocida la acción que sobre éstos componentes producen los factores de crecimiento, el óxido nítrico y los miofibroblastos durante las etapas de la cicatrización, podemos inferir que las ondas de choque focalizadas de baja intensidad, mediante la mecanotransducción y la transdiferenciación de fibroblastos a miofibroblastos consecuente, podrían promover los cambios tisulares necesarios para remodelar la estructura del mioma y restablecer funcionalidades similares a las de las células miometriales.

Hay estudios que informan que en casos de encapsulamiento tras la inserción de prótesis mamaria de silicona, múltiples ondas de choque degradan el tejido fibrótico. Estos hallazgos estarían asociados a procesos inhibitorios de la inflamación y a efectos beneficiosos sobre las proteínas pro y anti-fibróticas. (9). También se observa una reducción en la producción de fibrosis en los tejidos tratados y un incremento en la elasticidad de dichos tejidos fibrosos, con resultados comprobados en tratamientos de la induración fibrosa de los cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie y en el tratamiento de las cicatrices queloideas.

Al respecto de la enfermedad de Peyronie, los trabajos realizados por De Berardinis y col (10), aplicando 2000 ondas de choque en 3,5 sesiones promedio, demostraron una mejoría del 33% en la curvatura peneana y disminución del dolor en un 90 %, sin disminución del volumen de la placa fibrosa ni presentar efectos adversos, los que incluyen ausencia de trastornos por revascularización y ausencia de efectos carcinogénicos en epitelios.

En el caso de un paciente de nuestra casuística con enfermedad de Peyronie y que presentaba ecográficamente un egrosamiento hiperecogénico de la túnica albugínea en el tercio distal del pene debido a fibrosis, la aplicación de sólo dos sesiones de 3000 ondas de choque focalizadas cada una, con una potencia de 0,25 mj/mm² a 3 Mhz/s de frecuencia, produjo la desaparición de dicha imagen fibrosa.



Figura 6: Ecografía penéana previa al tratamiento de enfermedad de Peyronie.



Figura 7: Ecografía del mismo paciente tras 2 sesiones con ondas de choque focalizadas.

Es probable que el TGF- β 1 haya logrado transformar los fibroblastos en miofibroblastos, los que adquirirían un aspecto ecográfico y funcionalidad similar a la de los cuerpos cavernosos.

Además, la neovascularización promovida por la VEGF permitiría la persistencia de dichos cambios, ya que desaparecería el stress hipóxico generado por la ruptura vascular que originó la extravasación sanguínea y posterior fibrosis.

Es también por la propiedad de incrementar la elasticidad de los tejidos fibrosos (que es equivalente a reducir la dureza de los mismos) que en este trabajo se propone aplicar las ondas de choque focalizadas a los miomas uterinos, cuya consistencia tisular es similar a la de la induración fibrosa de Peyronie, a los fines que reduzcan su dureza, ya sea por la acción mecánica de las ondas de choque, o bien por medio de los cambios tisulares que determinen los mecanismos de mecanotransducción y transdiferenciación intervinientes.

A partir reducir su dureza y que a su vez la fuerza de contracción miometrial se vea optimizada sinérgicamente por las acciones angiogénicas y tróficas de las ondas de choque, se podrían evitar la hipermenorrea, gracias a la acción hemostática de una efectiva contracción uterina, mejorar el cuadro anémico consecuente, y mantener la integridad del órgano, indispensable para conservar las condiciones de fertilidad preexistentes. Además, el presente trabajo intentará determinar si la disminución de la dureza del mioma está principalmente vinculada a los efectos mecánicos de las ondas de choque o a los mecanismos biológicos de regeneración tisular y revascularización.

Dismenorrea y ondas de choque:

La dismenorrea o dolor menstrual puede clasificarse en primaria, sin patología uterina aparente, o secundaria a patologías uterinas subyacentes tales como la adenomiosis, la enfermedad pelviana inflamatoria, infecciones, etc.

La dismenorrea primaria es ocasionada por la presencia de prostaglandina F_{2α}.

En los miocitos miometriales, tras la ovulación, aumenta la formación de fosfolípidos de la membrana celular, predominando la síntesis de los ácidos grasos omega-6. Conforme disminuye la concentración de progesterona antes del inicio de la menstruación, los ácidos grasos omega-6 (particularmente el ácido araquidónico) son liberados y transformados, por acción de la enzima ciclooxigenasa, en leucotrienos y en endoperoxidasa, desencadenando procesos inflamatorios. Entonces, el tromboxano A₂, las prostacilinas y las prostaglandinas producen vasoconstricción arteriolar e hipercontractilidad miometrial, dando como resultado isquemia endometrial y dolor.

El aumento de la vascularización miometrial promovido por la aplicación de las ondas de choque podrá generar una mejor oxigenación tisular, por lo que es de esperar una disminución del dolor menstrual, tanto en la dismenorrea primaria como en los casos de dismenorrea secundaria, y en particular la vinculada a varicocele uterino, en donde se constata un déficit de oxigenación por limitación del retorno venoso, siendo su diagnóstico de sencilla realización mediante la ecografía bidimensional o el ecodoppler color.

De todos modos, la percepción del dolor puede llegar a subsistir en algunas pacientes susceptibles debido al aumento del tono y la fuerza de contracción muscular generadas por el incremento del trofismo y la revascularización, el cual podrá responder sin inconvenientes a los tratamientos farmacológicos habituales.

Efectos similares se presentan en tratamientos revascularizantes en la angina de pecho refractaria por isquemia miocárdica. En tratamientos realizados con equipos de ondas de choque focalizadas de baja intensidad creados específicamente para ser aplicados sobre miocardio de pacientes con angina de pecho refractaria (Cardiospec, de origen israelí, o Modulith SLC, de origen suizo), se obtuvieron excelentes resultados terapéuticos a largo plazo, y el mecanismo reparador predominante fue la revascularización, mediada por el VEGF. (11).

Ondas de choque y fertilidad:

Distintos mecanismos se han propuesto para explicar los posibles efectos adversos de los miomas en infertilidad. Algunos son por acción mecánica-obstructiva, como ser la obstrucción de los ostium tubáricos en los miomas submucosos, o por miomas intramurales o subserosos que provoquen obstrucción en la porción intramural de las trompas. En otros casos se hace referencia a déficit vascular, ya sea produciendo alteración del suministro sanguíneo al endometrio, inflamación endometrial, interferencia en la función de la porción intramural de la trompa por hipoflujo sanguíneo o una alteración miometrial que interfiera con la migración espermática, el transporte del óvulo y la implantación. En los casos en que un mioma submucoso hace prosidencia en cavidad uterina, no sólo deforma dicha cavidad, sino que comprime el endometrio suprayacente. Dicha compresión puede obliterar parcial o totalmente los capilares sanguíneos, produciendo una disminución del riego sanguíneo endometrial. Como consecuencia, es de esperar una atrofia progresiva de dicho endometrio,

y consecuentemente una mayor dificultad en la implantación así como mayor incidencia de abortos. Si tenemos en cuenta los efectos sinérgicos generados por las ondas de choque focalizadas al reducir la dureza de los miomas submucosos con su consecuente efecto compresivo sobre el endometrio, por un lado, y el incremento de la vascularización y del trofismo tanto miometrial como endometrial, por el otro, es probable que se reduzcan las tasas de infertilidad y aborto espontáneo conocidas al presente producidas por miomas submucosos. Este concepto de revascularización y regeneración endometrial en casos de atrofia producida por miomas submucosos, también podría hacerse extensivo al tratamiento de atrofas o endometritis crónicas no infecciosas (post-histeroscopías, post-aborto, post-extracción de DIU, post-tratamientos fallidos de fertilización in Vitro, etc), ya sea como primera opción terapéutica por su no invasividad, o secundariamente cuando no responden los tratamientos convencionales.

Como referencia comparativa en el tratamiento de las endometritis crónicas abacterianas o autoinmunes, podemos tener en cuenta los reconocidos beneficios obtenidos en los tratamientos con ondas de choque en las prostatitis crónicas abacterianas (tipo IIIB) (12).

Bioseguridad:

La bioseguridad del método está ampliamente comprobada tras casi 40 años de aplicación de las ondas de choque extracorpóreas mediante la litotricia renal, prácticamente sin efectos colaterales a largo plazo, incluyendo el daño a vísceras y degeneración maligna de tejidos, y considerando que los equipos de ondas de choque extracorpórea a utilizar para el tratamiento de la miomatosis presentan potencias aproximadamente 120 menor a las de los litotriptores renales.

Además se debe tener presente que las ondas de choque focalizadas de baja intensidad no son ionizantes, por lo cual su acción mecánica sobre los núcleos celulares se traduce en respuestas regenerativas (como por ejemplo durante una herida cortante) y no en alteraciones genéticas (como lo hacen las radiaciones).

Obviamente deberán utilizarse equipos aprobados por la autoridad regulatoria correspondiente en cada país o región. (FDA, ANMAT, CE, etc)

Fundamentos biofísicos:

Si pretendemos incrementar la elasticidad de los fibromas, debemos comprender previamente los mecanismos físicos que permiten lograr dicho objetivo, los que son estudiados bajo el concepto de bioelasticidad y están regidos por la ley de Hooke. Dicha ley hace referencia a que “si un tejido es sometido a fuerzas exteriores, se rompe el equilibrio molecular interior y las moléculas se desplazan hasta lograr un nuevo equilibrio entre las fuerzas exteriores e interiores. Por lo tanto se producirá una deformación que se mantendrá en tanto y en cuanto sigan actuando dichas fuerzas exteriores. Cuando estas cesan, las moléculas volverán a sus posiciones originales, recuperando el tejido su forma y volumen original.

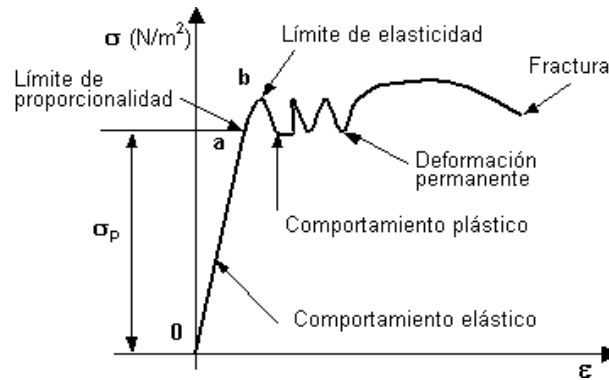


Figura 8: bioelasticidad

A este fenómeno se lo denomina Deformación Elástica. Pero si las fuerzas continúan actuando pueden llegar a superar el límite elástico, produciéndose una deformación permanente denominada Deformación Plástica. El límite elástico es la máxima tensión que un tejido puede soportar sin deformaciones permanentes, y que se determina convencionalmente cuando la tensión tisular tiene una deformación plástica del 0,2%. Si a partir de este punto incrementamos todavía más el esfuerzo deformante, podemos alcanzar el llamado "punto de ruptura", en el cual se destruiría la unión natural del tejido (Klemp y Learmonth, 1984).

Por lo tanto, el tipo de deformación dependerá de la estructura tisular y las fuerzas aplicadas, y una de las pretensiones del tratamiento con las ondas de choque focalizadas será producir una deformación plástica irreversible de los miomas, sin ser necesario llegar al punto de ruptura para obtener dicha irreversibilidad.

En el presente trabajo se intentará determinar si se producen cambios de elasticidad tisular a nivel de los miomas en forma inmediata o mediata y cuales son los mecanismos intervinientes.

En tratamientos comprobadamente exitosos a nivel tendinoso los beneficios terapéuticos se observaron entre 20 y 40 días posteriores a la aplicación de las ondas de choque. (Biopsias pre y post-tratamiento con ondas de choque en tendinosis, demostraron aumento de capilares sanguíneos en áreas habitualmente avasculares, y conjuntamente la reparación del proceso inflamatorio crónico.

Monitoreo

Para obtener la comprobación objetiva de la reducción de la dureza de los miomas, deberán ser monitoreados mediante la elastografía, que es una técnica incorporada en algunos ecógrafos de alta gama que permite comparar la imagen en escala de grises del modo B con una imagen en donde los tejidos presentan distintos tonos de colores en relación a su elasticidad (o dureza), pudiendo valorarse la misma cualitativa o cuantitativamente por medio de una escala de colores, así como también la dureza comparativa entre el o los miomas y el miometrio circundante por medio de una relación algorítmica denominada "strain ratio", y con los strain ratios entre si (strain ratio comparado).

Para evaluar la elasticidad tisular existen distintas modalidades de elastografía. Una denominada directa o "strain" (que se traduce como "cepa" o "tensión"), en donde es necesario transmitir presión con el transductor sobre la estructura a evaluar para poder obtener las imágenes. Otra, denominada "ARFI" (Acoustic radiation Force Impact), no requiere contacto directo con el tejido a estudiar, y se

basa en los fenómenos de atenuación de la energía ultrasónica. Cuando una onda ultrasónica se propaga a través de un tejido, la fuerza de empuje lineal va encontrando distintas resistencias en cada plano y así va determinando la dureza del tejido.

En la modalidad SWEI (Shear Wave Elasticity Imaging), como parte de la energía se absorbe y una pequeña cantidad se dispersa lateralmente (llamada “onda de corte”), el sistema valora a nivel del área de interés la velocidad de dicha onda de corte, de modo que a menor velocidad de la misma, mayor será la dureza del tejido estudiado.

Monitoreo durante el tratamiento:

Algunos equipos generadores de ondas de choque electromagnéticos disponibles pueden colocar el foco a los 7cm bajo la piel, con acción terapéutica hasta los 12 cm, y los ecógrafos o elastógrafos con transductor transvaginal pueden enfocar con precisión un núcleo miomatoso hasta más allá de los 16 cm, por lo que posicionando el transductor transvaginal sobre el cuello uterino y ejerciendo simultáneamente una leve presión sobre el hipogastrio con el aplicador de ondas de choque, es de esperar que puedan visualizarse y tratarse la mayor parte de los miomas intramurales, submucosos y subserosos sésiles, dependiendo de la longitud uterina y la localización del mioma. Además, la aplicación de las ondas de choque en todo el cuerpo uterino podrá generar sinérgicamente un incremento en la fuerza de contracción uterina suficiente para limitar la menometrorragia.

En una primera instancia, para monitorear este trabajo se intentó utilizar la elastografía transvaginal. Se eligió la vía transvaginal debido a que por vía transabdominal no se visualiza correctamente el útero sin vejiga llena, y el llenado vesical aleja el foco del aplicador limitando el alcance terapéutico. Además, la superficie del hipogastrio resulta muy reducida para lograr un enfoque simultáneo adecuado con el transductor ecográfico y el aplicador de las ondas.

Con una elastografía transvaginal se puede, en primer lugar, descartar la presencia de sarcoma uterino y hacer también el diagnóstico diferencial con la adenomiosis. Luego se podrán identificar el o los miomas a los efectos de enfocarlos con el equipo generador de ondas de choque. También se podrán evaluar comparativamente su dureza con la del tejido miometrial circundante antes y a posteriori del tratamiento.

La valoración de los cambios elastográficos durante el tratamiento no se logró en la práctica debido a la lentitud de procesamiento de los elastógrafos disponibles, y a que, probablemente, los cambios de elasticidad recién se expresen acorde a los tiempos biológicos (en particular por la neovascularización). Por tal motivo será conveniente comparar una elastografía realizada entre el 2° y 4° día del ciclo menstrual previo (donde se obtiene el mayor valor de tono miometrial) con otra elastografía realizada tras 2 ciclos menstruales post-tratamiento.

Tampoco se pudo visualizar con el elastógrafo utilizado la progresión o impronta de las ondas de choque durante el tratamiento, debido en principio a la lentitud de procesamiento de la imagen elastográfica y a la velocidad de las ondas.

Sin embargo, el monitoreo durante el tratamiento sí pudo realizarse con el ecodoppler en modo triplex.

Para efectuar el monitoreo durante el tratamiento, el ecodoppler nos permite evaluar cada onda de choque cuando atraviesa la caja seleccionada, ya que genera una deflexión espectral lineal. La profundidad del foco de la onda dependerá del aplicador utilizado, y podrá ser corroborada en la escala adjunta del monitor ecográfico. Será conveniente mantener elevada la FRP (frecuencia de repetición de pulso), reducir en lo posible el tamaño de la caja, aumentar el ángulo a 80° y ajustar la frecuencia a la profundidad del foco para visualizar la expresión lineal de la onda de choque, ya que la misma es de difícil detección por su elevada velocidad. Con el aplicador adecuado, la escala adjunta y valorando la profundidad del área a tratar, la aparición sucesiva de deflexiones generadas por las ondas de choque durante el tratamiento nos indicará con certeza que el foco de dichas ondas está atravesando el área de la ventana seleccionada.

Será recomendable colocar la ventana en áreas centrales del núcleo miomatoso, ya que de hacerlo en la periferia, la línea de base presentará interferencia entre las ondas de choque y las ondas vasculares.

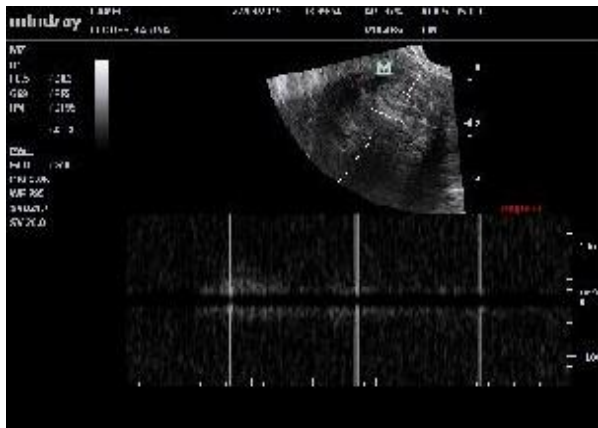


Figura 9: Ondas de choque (doppler modo triplex)

Dosificación:

Para calcular la dosificación óptima necesaria de ondas a aplicar e intensidad de las mismas se utilizará la ecografía en modo B, ya que se pueden tomar como parámetros los volúmenes del útero y de los miomas.

En pos de depositar la mínima energía necesaria para obtener los efectos deseados, empíricamente se podrá indicar un número variable de ondas de choque por cm^3 sobre el volumen uterino y el doble de ese valor en ondas de choque por cm^3 del volumen del mioma a tratar.

Por ejemplo, si un útero mide aproximadamente 60 mm x 40 mm x 60 mm de O.I. a fondo, incluyendo un mioma de 30 x 30 x 20 mm, obtendremos, aplicando la fórmula del elipsoide ($D1 \times D2 \times D3 \times 0,5233$), un volumen uterino de 75 cc.

Si aplicáramos 50 ondas por cm^3 , a ese volumen le corresponderá aplicar 3750 ondas. Si el mioma incluido mide 30 x 30 x 20 mm, considerando la misma fórmula, se obtendrá un volumen de 9,41 cc.

Si aplicáramos 100 ondas por cm^3 , a ese volumen le corresponderá aplicar 941 ondas. El total de ondas aplicadas en este ejemplo será de 4691, por lo que a una frecuencia de 2 Hz (ciclos por segundo), la duración del tratamiento será de 39 minutos, o de 26 minutos a una frecuencia de 3 Hz.

En cuanto a los niveles de energía emitidos por el equipo de ondas de choque extracorpóreas, se consideran niveles bajos los comprendidos entre 0,03 a 0,12 mJoules/mm², niveles medios de 0,12 a 0,28 mJoules/mm², y niveles altos de 0,28 a 0,6 mJoules/mm². (16). Por encima de los 0,6 mJ/mm² pueden presentarse lesiones parenquimatosas cuando las ondas de choque atraviesan interfaces entre dos medios con amplias diferencias de impedancia acústica (por ejemplo, calcificaciones y el tejido circundante).

En los casos de calcificaciones intratendinosas (por ejemplo, en hombro), la acción de las ondas de choque extracorpóreas produce un efecto emulsionante, adquiriendo las mismas el aspecto de “pasta dental”, por lo que es de esperar que se produzca el mismo efecto a nivel de las calcificaciones miomatosas.

La energía aplicada en el presente trabajo será de niveles medios sobre el miometrio y niveles altos sobre los miomas: 0,25 mJ/mm² al miometrio y 0,35 mJ/mm² a los miomas. El equipo a utilizar en el presente trabajo (Storz Medical Duolith SD1 Ultra) presenta un rango de energía entre los 0,01 mJ/mm² y los 0,55 mJ/mm². Si bien es un rango seguro, deberá tenerse en cuenta el total de energía depositada durante todo el tratamiento, expresada en J/mm².

A los fines prácticos, para determinar si la dosis de ondas de choque es la adecuada y si hemos logrado el objetivo de producir la deformación plástica de los miomas tratados, deberemos realizar una elastografía previa al tratamiento y otra a los 60 días del mismo.

El incremento del trofismo miometrial, producto de los factores de crecimiento transformantes y angiogénicos, podrá valorarse con la ecografía, el ecodoppler y con la elastografía cuantitativa.

Finalmente, será la recuperación del cuadro anémico el principal objetivo a alcanzar, por lo que un hemograma de control a los 60 días del procedimiento, donde no se registre en principio un descenso del hematocrito en relación al efectuado previamente al tratamiento, dará cuenta del resultado del mismo. Desde ya que la expresión clínica, aunque subjetiva, de una normalización en la cantidad de paños durante la menstruación, y objetiva en el resto de los valores del hemograma, deberían ir presentándose progresivamente.

Monitoreo pre y post tratamiento:

Si el elastógrafo utilizado es cualitativo, el objetivo se habrá alcanzado cuando la coloración del mioma sea de tonalidad ligeramente inferior en la escala de dureza a la del miometrio circundante durante la contracción menstrual, por lo que para garantizar que la dureza del mioma no opondrá resistencia a dicha contracción, deberemos tomar como referencia la dureza del mioma y del miometrio entre el 2° y 4° día del ciclo menstrual previo y compararla con idéntico estudio tras 2 ciclos menstruales, a los fines de reconocer el tono necesario para dar por concluido el tratamiento. Este dato será obviamente variable teniendo en cuenta la edad y paridad de la paciente. De ser necesario, se aplicarán más ondas de choque en sucesivas sesiones, según criterio médico y respuesta terapéutica.

Si el elastógrafo utilizado es cuantitativo, se obtendrá una mayor precisión ya que la elasticidad podrá ser cuantificada en valores porcentuales o incluso en kilopascales, debiendo seguir el mismo procedimiento descrito anteriormente.

En este caso deberá valorizarse el strain ratio (relación de elasticidad entre el mioma y el miometrio circundante) para una mejor comparación.

Si tomamos como referencia los estudios realizados con el Fibroscan, que es un elastógrafo para uso exclusivamente hepático, alcanzar valores por debajo de los 6,5 Kilopascales a nivel de los miomas sería suficiente para dar por concluido el tratamiento, ya que a nivel del tejido hepático ese valor o menores equivalen a ausencia de fibrosis.

De todos modos, como la elasticidad del parénquima hepático es diferente a la del músculo uterino, teniendo en cuenta que el tono del músculo uterino en reposo es de 10 mmHg, que por ser una unidad de presión es equivalente a 1,3 kilopascales y que se incrementa como mínimo 5 veces durante las contracciones menstruales, necesitaríamos un valor en los miomas menor a 6,5 kilopascales para que el incremento del tono miometrial realice una efectiva compresión del mioma tratado.

Además de la edad y paridad de la paciente, es muy probable que estos valores se modifiquen entre un mioma y otro debido a diferencias en la proporción de colágeno en su composición, y más aún en casos de calcificación de los miomas, por lo que finalmente deberá considerarse el valor comparativo o strain ratio entre el mioma y el miometrio circundante a los fines del ciclo menstrual previo.

El strain ratio (la elasticidad comparativa de los miomas con el miometrio circundante) se hará comparando en valores porcentuales el tejido miometrial con el del mioma teniendo en cuenta la escala elastográfica, que va desde los colores que representan mayor elasticidad (soft) hasta los de menor elasticidad (hard), y que varían según los equipos. En general, se consideran los tonos rojizos como “blandos”, los amarillos y verdosos como medios, y los azules como “duros”.

Cuanto mayor sea la reducción del índice porcentual comparativo alcanzado, o bien cuanto más se aproximen los valores e incluso se inviertan en la escala de color, mayor será el índice predictivo del éxito del tratamiento. Incluso el elastograma o histograma presente en algunos equipos nos permitirá reconocer los porcentajes asignados a cada área de color.

Otra escala utilizada habitualmente en elastografía cualitativa es la de Ueno, pero su uso está orientado a distinguir presunción de malignidad en el tejido a estudiar (mama, tiroides, etc) valorando heterogeneidad, bordes y tejido circundante, por lo que no sería útil a los fines de valorar los resultados del presente tratamiento.

Criterios de inclusión y de exclusión:

Se deberán tener en cuenta los siguientes criterios de inclusión y de exclusión, a saber:

Criterios de inclusión: Mujeres de 20 a 50 años, con diagnóstico de mioma/s confirmado mediante ecografía transvaginal y sin patología anexial, con menorragia, con dolor pélvico o trastornos atribuibles al mioma, con PAP normal, con sub beta HCG cuantitativa negativa de la última semana, con coagulograma normal, con volumen uterino < 300 cc (excluyendo el cuello) y con consentimiento informado de la paciente.

Criterios de exclusión: mujeres menores de 20 años o mayores de 50, embarazadas, con PAP III o > del último año, con elastografía sospechosa de sarcoma o diagnóstico de adenomiosis, ecografía con patologías tubo-ováricas, DIU, cirugía uterina de menos de un año, miomas cervicales, subserosos pediculados o subserosos sésiles con menos del 50% de su volumen intramural, riesgo quirúrgico alto

(ECG anormal o HTA elevada no controlable), con marcapasos, con trastornos de la coagulación (no se deberá tomar aspirina 10 días previos al tratamiento), cáncer, volumen uterino > 300 cc (excluyendo el cuello), excesivo tejido graso subcutáneo hipogástrico (por limitación en el alcance del foco terapéutico), y sin el consentimiento informado.

Se considera el límite volumétrico de 300 cc (sin incluir el cérvix), ya que con mayores volúmenes, la compresión de órganos vecinos modifica el criterio terapéutico, que pasa a ser quirúrgico.

Aplicación:

La técnica de aplicación consistirá en aplicar las ondas de choque focalizadas en el útero, colocando el aplicador del equipo de ondas de choque focalizadas sobre el hipogastrio, con vejiga vacía, y realizar el monitoreo simultáneo mediante ecodoppler triplex por vía transvaginal.

En el presente trabajo se aplicarán las ondas tanto de manera uniforme sobre todo el útero como de manera focalizada sobre los miomas a tratar, utilizando un equipo de ondas de choque focalizadas de baja intensidad marca Storz Medical, modelo Duolith SD1 Ultra, con aplicador electromagnético.

En principio, el tratamiento es indoloro, pero la percepción de dolor dependerá del umbral individual.

De ser necesario, se podrán usar analgésicos de acción central únicamente, ya que los que actúan periféricamente no están recomendados en los tratamientos de ondas de choque. Podrá

indicarse Clorhidrato de Tramadol 50 mg, 4 horas antes del tratamiento y continuar con 50 mg cada 8 hs sólo si persiste el dolor.

Se deberá excluir al cuello uterino, o sea, aplicar las ondas de choque de orificio interno a fondo, debido a que la acción vasculogénica y la transdiferenciación no sería recomendable en áreas de “lucha de epitelios”, tal como se presenta entre las células cilíndricas del epitelio endocervical y las planas del hocico de tenca. Otras razones para excluir el cérvix son la habitual presencia de huevos de Naboth, evitar alteraciones en la disposición microscópica del moco cervical, y no comprometer la integridad del transductor transvaginal durante la aplicación de las ondas de choque.

A los fines prácticos, para facilitar una eventual compresión abdominal con el aplicador terapéutico, se indicará dieta líquida y enema previo el día anterior al tratamiento.

Los tratamientos se dosificarán según volumen uterino (excluyendo el cérvix) y volumen de cada mioma, aplicados en una o más sesiones, sin menorragia y bajo tratamiento con anticonceptivos orales.

Se aplicarán de forma uniforme sobre todo el cuerpo uterino 50 ondas de choque de mediana potencia (hasta 0,25 mJ/mm²) por cm³ del volumen uterino, más otras 100 ondas de choque adicionales de alta potencia (hasta 0,35 mJ/mm²) por cm³ de su volumen a cada mioma a tratar.

Siendo fundamental tener en cuenta el total de energía depositada por sesión para garantizar la bioseguridad del tratamiento, el límite máximo será de 5000 ondas de choque en total por sesión, por lo que si la sumatoria de ondas a aplicar según el volumen uterino más el de los fibromas supera esta última cifra, el tratamiento deberá dividirse en dos o más sesiones con igual número de ondas por sesión.

A los fines estadísticos, los datos a considerar deberán ser: edad de las pacientes, paridad, FUM al momento del tratamiento, cantidad de días y de frecuencia menstrual, hemograma previo (<30 días), hemogramas a los 60 de finalizado el tratamiento, escala de dolor referido, si requirieron analgésicos, y los siguientes valores clínicos e imagenológicos considerados previamente al inicio del tratamiento y a los 60 días posteriores a la finalización del mismo, a saber:

Volumen uterino

Cantidad de miomas tratados,

Volumen de los miomas tratados

Color y valoración elastográfica del miometrio circundante a los miomas

Color y valoración elastográfica de los miomas tratados,

Relación comparativa de la elasticidad miometrio/miomas.(strain ratio)

Strain ratio comparado.

También se deberá tener registro de:

Frecuencias e intensidades utilizadas.

Cantidad de sesiones y tiempos de tratamiento.

Describir y comparar los resultados alcanzados.

Determinar si los cambios producidos son inmediatos o a largo plazo y si son transitorios o permanentes.

Valorar con ecodoppler color si hay cambios cuali o cuantitativos, en la vascularización de los miomas y en la arteria uterina.

Valorar la respuesta clínica (recuperación del cuadro anémico por disminución de las hipermenorreas) mediante hemogramas completos.

Determinar eficacia, eficiencia y efectividad del tratamiento.

En síntesis, los objetivos del presente trabajo son: 1) demostrar el efecto de las ondas de choque sobre los miomas y el miometrio,2) definir las dosis óptimas de ondas de choque a aplicar a los fines de obtener resultados permanentes,3) Determinar en qué lapso se obtienen dichos resultados y 4) demostrar la recuperación del cuadro anémico con las ondas de choque como único tratamiento.

Ventajas del método:

Seguro,

Indoloro,

Repetible de ser necesario,

Guiado en tiempo real,

Preciso bajo control ecográfico,

Resultados evidenciables mediante elastografía,

Acción sinérgica fortaleciendo el miometrio,

Resuelve la hipermenorrea sin presentar las complicaciones de los tratamientos hormonales.

No ionizante,

No tóxico,

No hay riesgo de infección,

Sin hemorragias durante ni a posteriori del procedimiento,

Sin cortes ni problemas de cicatrización,

Sin internación ni postoperatorio,

Complementario con otros tratamientos antianémicos,

Costo inferior a la cirugía,

Sin lucro cesante laboral para la paciente.

Potencial efecto beneficioso sobre la fertilidad y la dismenorrea.

Desventajas del método:

No aplicable a miomas subserosos pediculados o en cuello uterino.

No reduce el volumen uterino ni el de los miomas.

No reduce la urgencia miccional ni la constipación.

Resultados:

Para valorar sus efectos, se aplicaron las ondas de choque focalizadas de baja intensidad a una paciente de 41 años de edad con un mioma intramural, nulípara, que cumplía con los criterios de inclusión establecidos, utilizaba anticonceptivos orales (gestodeno 60 mcg + etinilestradiol 15 mcg), y refería menstruaciones dolorosas de 7 días de duración, con abundantes pérdidas hemáticas que requerían cambiar 5 tampones al día durante los primeros 2 días de menstruación, reduciéndose paulatinamente los 5 días siguientes.

La paciente presentó un hemograma y coagulograma realizados en un laboratorio externo, acreditado por la Fundación Bioquímica Argentina, el día previo al tratamiento.

Los valores obtenidos fueron:

Hemograma: Método Counter 19-Wiener lab.

Hematíes: 4.120.000 mm³.

Hematocrito: 35,3 %.

Hemoglobina: 11,5 gr%.

Vcm: 86 u³

Hcm: 28 pg

Chcm: 33 gr%

Leucocitos: 10.100 mm³.

Morfología: serie roja: normal. Serie blanca: normal

Coagulograma: Método: Turbodensitometría Coatron M1 Teco

Plaquetas: 328 K/ml.

Tiempo de Quick: 12 seg.

C. de protrombina: 100%

Kptt: 34 seg.

La paciente también fue evaluada por médicos en otra institución, afiliada a la Facultad de Medicina de la U.B.A, y en donde se le practicaron previo al tratamiento, al 3° día de su menstruación, un

ecodoppler color transvaginal y una elastografía transvaginal cuantitativa con equipo Mylab Twice de Esaote.

De dichos estudios se obtuvieron los siguientes datos:

Útero en anteversoflexión, de 78 mm de longitud por 63 mm de diámetro anteroposterior por 69 mm de diámetro transversal, correspondiendo un volumen uterino de 189 cc, e incluyendo un núcleo miomatoso intramural anterior de 50 mm x 42 mm x 46 mm, con un volumen de 52 cc., con señales de vascularización periférica y ausencia de vascularización central.

Se observaron el endometrio de 5,1 mm de grosor, ambos ovarios de aspecto normal y el fondo de saco de Douglas libre.

El primer análisis elastográfico reveló, en una escala cromática del azul (hard o duro) al rojo (soft o blando), un área uterina mayormente azul (Z1), correspondiéndose con un grado de **dureza 8** (donde 0 es totalmente duro o inelástico y 100 es totalmente blando), con un desvío estándar de 11,7.

El **strain ratio** con el miometrio normal fue de **1,87**.

La elasticidad del miometrio de referencia (Z2) fue **34**.

La conclusión diagnóstica fue compatible con mioma uterino con aumento de la dureza, sin evidencia ecográfica de signos de degeneración tisular.

Considerando los volúmenes obtenidos del útero y del mioma, se deciden aplicar 15000 ondas en total, divididas en 3 sesiones con idéntica dosificación (una por semana).

Al día 8° del ciclo menstrual de la paciente se realizó la primera sesión de ondas de choque, previo consentimiento informado.

Se monitoreó el estudio con ecodoppler transvaginal y se aplicaron 5000 ondas de choque: 3200 a 0,25 mJ/mm² de potencia sobre el cuerpo uterino más 1800 a 0,35 mJ/mm² enfocadas sobre el centro del mioma, a una frecuencia de 3 Hz.

Se colocó un suplemento de silicona en el cabezal del aplicador que permitió ubicar el foco a 50 mm de la piel, coincidente con el centro del núcleo miomatoso. Tras la aplicación de gel ecográfico de alta densidad, se constató la vascularización periférica del mioma y se inició la exploración en modo triplex, colocando la caja del ecodoppler en el centro del núcleo, y con un ángulo de 80°, lo que permitió visualizar las deflexiones lineales de las ondas al atravesar el mioma durante el tratamiento. Es recomendable localizar la ventana del ecodoppler en áreas centrales del mioma tratado, ya que en la periferia pueden aparecer las ondas correspondientes a los vasos periféricos interfiriendo sobre la línea basal.

La paciente no refirió dolor ni pérdidas hemáticas durante la sesión ni en los días posteriores.

La indicación de clorhidrato de Tramadol no fue necesaria.

A los 7 días de la primera sesión se realizó la segunda, con idéntica dosificación a la primera.

El ecodoppler previo a la aplicación de las ondas de choque reveló la aparición de una significativa **vascularización central** del núcleo tratado sumada a la vascularización periférica preexistente, sin disminución del volumen del mioma.

La paciente no refirió dolor ni hemorragias durante ni en los días posteriores al tratamiento.

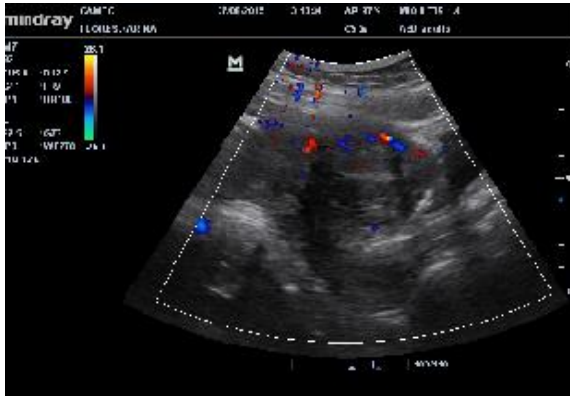


Figura 10: Doppler color previo al tratamiento. (Vascularización periférica del mioma)

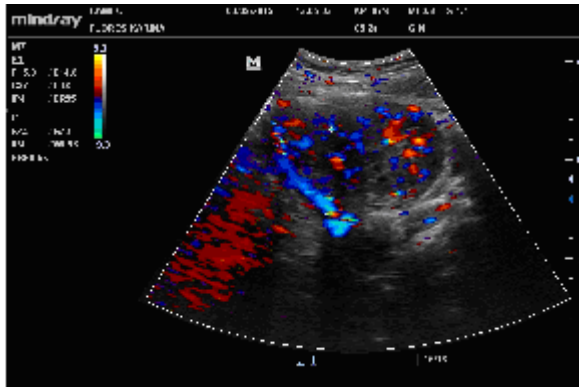


Figura 11: Doppler color tras la primer sesión. (Vascularización central del mioma)

A los 7 días de la segunda sesión se realizó la tercera y última, persistiendo los cambios hallados en la sesión anterior (revascularización central del mioma) y sin referir la paciente la aparición de efectos adversos de ningún tipo. El total de energía depositada fue de 45.798 Joules.

En la primera menstruación posterior al tratamiento, a los 26 días del inicio de la anterior, la paciente refirió sensación de una “hinchazón” general, característica habitual en sus ciclos anteriores, **ausencia de dolor a nivel pelviano y escasa menorrea**, requiriendo el reemplazo de **un solo tampón al día**.

Recién al tercer día refirió dolores esporádicos que cedieron con un antiespasmódico / antiinflamatorio. La menstruación duró en total una semana, al igual que las anteriores, con muy escasas pérdidas y sin dolor durante los últimos 4 días.

Se deberá tener presente que la finalidad de este tratamiento no invasivo no es la supresión de la menstruación, sino lograr menstruaciones de características normales, sin hipermenorrea.

Hemograma post-tratamiento (a los 15 días post-menstruación):

Hemograma: Método Counter 19-Wiener lab.

Hematíes: 4.0290.000 mm³.

Hematocrito: 35,3 %.

Hemoglobina: 11,5 gr%.

Vcm: 86 u³

Hcm: 28 pg

Chcm: 33 gr%

Leucocitos: 6200 mm³.

Morfología: serie roja: normal. Serie blanca: normal

El segundo control elastográfico, realizado a las dos semanas de iniciada su primera menstruación post-tratamiento, reveló un grado de dureza del núcleo miomatoso de **19** (desvío estándar 10) y strain ratio de **1,57** (promedio de 3 determinaciones). Elasticidad del miometrio de referencia: **53**.

De la comparación de estos valores con los de la elastografía previa, surge que **la dureza del mioma tratado se redujo un 137% (pasó de 8 a 19)**, y la relación comparativa entre el mioma y el miometrio circundante (strain ratio) se redujo un **16% (pasó de 1,87 a 1,57)** (strain ratio comparado). Teniendo en cuenta que la paciente se realizó el estudio a las dos semanas del inicio de su menstruación, donde el miometrio ya no presenta su elevado tono intramenstrual, esta escasa reducción del strain ratio comparado se debería a que la acción sinérgica de las ondas de choque determinaron el incremento del trofismo y del tono miometrial.

La elasticidad de las regiones de referencia (miometrio normal) entre la primera y la segunda elastografía se incrementó un **55 %,(pasó de 34 a 53)** debiendo considerarse que se realizó la segunda determinación en una etapa post menstrual del ciclo, de tono miometrial normal.

Cabe hacer notar la relación entre elasticidad, tono y trofismo.

Durante la menstruación, el aumento del tono miometrial (de 5 a 8 veces mayor que fuera de ese periodo) va acompañado de una reducción transitoria de la elasticidad. Fuera del periodo menstrual, la elasticidad se incrementa hasta recuperar su valor normal.

El aumento del trofismo va en relación directa con la hipertrofia del músculo uterino, y se expresa con el incremento de la vascularización que acompaña esa hipertrofia.

Por lo tanto, se considerará a la revascularización como el marcador del trofismo miometrial, y que correspondió a un 30% según el análisis de los histogramas elastográficos.

Análisis de los histogramas elastográficos:

El análisis de los histogramas elastográficos se realiza a los fines de determinar, con la mayor aproximación posible, en que valor porcentual interviene cada componente tisular en el núcleo miomatoso, al que se designa como región Z1, su comparación con el miometrio normal, al que se designa como Z2, y la comparación de ambos histogramas con los obtenidos en la elastografía post-tratamiento, de modo de identificar aproximadamente y de manera virtual cuáles fueron los componentes tisulares modificados por el tratamiento con las ondas de choque focalizadas de baja intensidad.

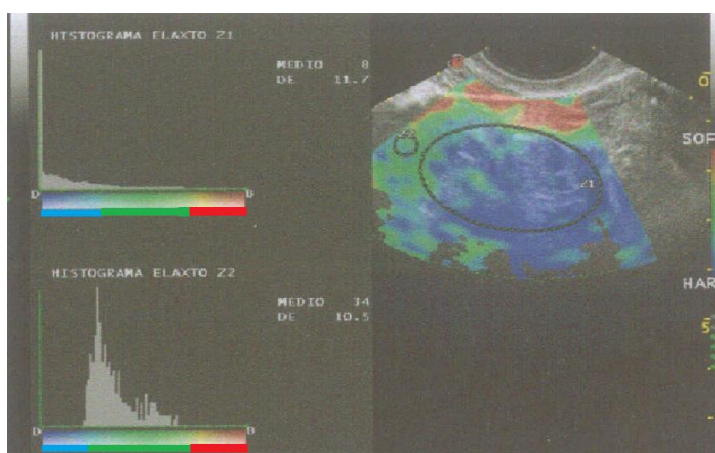


Figura 12: histograma pre-tratamiento (Gentileza Dr. R. Álvarez del Rivero)

En las elastografías, tras la superposición de una cuadrícula en escala 1:1 (100% de la escala = 100 pixels) sobre los histogramas de las regiones Z1 (mioma) y Z2 (miometrio), se valoraron los porcentajes de variación elástica de cada componente (color), con los siguientes resultados:

Elastografía pre-tratamiento:

Región Z1:

Correspondiente al núcleo miomatoso.

Elasticidad media: 8 D.E: 11,7

(Donde 0 e totalmente duro o inelástico y 100 totalmente blando).

Total de componentes con variación elástica: 65% (independientemente del grado de dureza).

Distribución:

Componente azul (fibroso): 76%

Componente verde (muscular): 24%

Componentes rojo (vascular): no detectable

Región Z2:

Correspondiente al miometrio normal.

Elasticidad media: 34 (Donde 0 e totalmente duro o inelástico y 100 totalmente blando).

Total de componentes con variación elástica: 60% (independientemente del grado de dureza).

Distribución:

Componente azul (fibroso): no detectable

Componente verde (muscular): 100 %

Componente rojo (vascular): no detectable.

.....
Elastografía post-tratamiento:

Región Z1:

Correspondiente al núcleo miomatoso.

Elasticidad media: 19 D.E: 10

(Donde 0 e totalmente duro o inelástico y 100 totalmente blando).

Total de componentes con variación elástica: 85% (independientemente del grado de dureza).

Distribución:

Componente azul (fibroso): 20%

Componente verde (muscular): 60%

Componentes rojo (vascular): 20%

Región Z2:

Correspondiente al miometrio normal.

Elasticidad media: 55 (Donde 0 e totalmente duro o inelástico y 100 totalmente blando).

Total de componentes con variación elástica: 85% (independientemente del grado de dureza).

Distribución:

Componente azul (fibroso): no detectable

Componente verde (muscular): 70 %

Componente rojo (vascular): 30%.

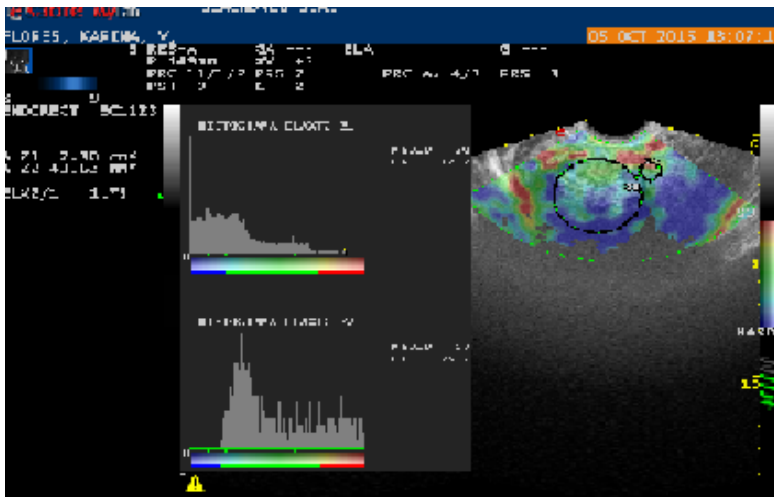


Figura 13: Histograma post-tratamiento. (Gentileza Dr. R. Álvarez del Rivero)

.....

Hemograma post-tratamiento (a los 15 días post-menstruación)

Hemograma: Método Counter 19-Wiener lab.

Hematíes: 4.0290.000 mm³.

Hematocrito: 35,3 %.

Hemoglobina: 11,5 gr%.

Vcm: 86 u³

Hcm: 28 pg

Chcm: 33 gr%

Leucocitos: 6200 mm³.

Morfología: serie roja: normal. Serie blanca: normal

.....

Próximo al mioma tratado, a nivel del cuerno derecho, la paciente presentaba otro núcleo miomatoso de 34,0 mm de diámetro que no se trató, y sirvió de referencia para observar los cambios comparativos con el mioma tratado con ondas de choque a los 60 días posteriores al tratamiento.



Fig. 14: miomas pre-tratamiento



Fig.15: miomas a los 60 días del tratamiento

De la comparación ecográfica de ambos miomas surgen los siguientes datos:

- 1) Las dimensiones de ambos núcleos no se modificaron
- 2) El núcleo no tratado conservó sus límites, su baja ecogenicidad y homogeneidad.
- 3) El núcleo tratado presentó pérdida de la definición de sus bordes, elevó su ecogenicidad hasta ser prácticamente isoecogénico respecto del miometrio circundante, y su homogeneidad se vio ligeramente modificada por la presencia dentro del mioma de finos ecos lineales de trayecto irregular que se correspondieron con la aparición de nuevos vasos sanguíneos, tal como lo demostró el ecodoppler color.

Conclusiones:

Si bien en teoría un médico entrenado en ecografía y en ondas de choque podría realizar el tratamiento por sí solo, en la práctica resulta complicado ya que se requiere especial atención tanto para localizar la ventana del ecodoppler transvaginal dentro de la imagen de cada núcleo miomatoso como para ubicar el aplicador sobre el hipogastrio con la incidencia adecuada para ubicar el paso de las ondas por dicha ventana. Por tal razón, el tratamiento debería ser realizado en forma conjunta por dos profesionales capacitados y certificados tanto en ecografía como en ondas de choque.

Como conclusiones se deberán considerar, desde el punto de vista clínico, la ausencia de complicaciones durante y posteriormente al tratamiento, la no interferencia del tratamiento con la llegada del período menstrual, la dismenorrea y menorrea compatibles con una menstruación dentro de los límites normales a diferencia de la dismenorrea e hipermenorrea previas, y la posibilidad de efectos beneficiosos en relación a la fertilidad.

Desde el punto de vista del laboratorio, la disminución de la menorrea es determinante para que los parámetros del hemograma no sufran descenso y comiencen una etapa de recuperación, aún sin tratamiento antianémico.

De hecho, el **no** descenso del hematocrito, que se mantuvo en el 35,3 % tras la primera menstruación post tratamiento con ondas de choque y sin medicación complementaria, se correspondió con la normalización clínica de la menorrea.

Desde el punto de vista imagenológico, más allá de los cambios en el aspecto ecográfico, la vascularización central del núcleo miomatoso tratado visible en el ecodoppler color, **inexistente en núcleos miomatoso no tratados**, indica a priori la disminución de la “dureza” (o aumento de la elasticidad) a detectar en la elastografía.

En la elastografía cuantitativa, se pudo certificar una reducción de la dureza del núcleo miomatoso tratado del 137% y sinérgicamente un incremento del trofismo miometrial del 30 %.

La valoración del histograma adjunto a la imagen elastográfica indica los porcentajes de cada color y su desvío estándar, los cuales están vinculados en forma directamente proporcional a los porcentajes de tejido fibroso, (duro y de color azul en la escala cromática), tejido modificado ya sea por transdiferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, desestructuración del colágeno u otras razones a constatar mediante la anatomía patológica (blando o “reblandecido” y de color verde en la escala cromática, similar al miometrio normal), y nuevos vasos sanguíneos (con máxima elasticidad y de color rojo en la escala cromática).

De esta manera se han podido identificar cuali y cuantitativamente, cuáles fueron los cambios tisulares responsables en cada caso del incremento de la elasticidad de los núcleos miomatosos e, incluso, determinar si es necesario continuar o dar por terminado un tratamiento.

En el caso de la paciente tratada, los componentes fibrosos del mioma, de color azul y que representaban el 76%, fueron reemplazados en un 36% por tejido de elasticidad similar a la muscular (probablemente miofibroblastos) representados por el color verde, y en un 20 % por nuevos vasos sanguíneos, representados por el color rojo.

Por su parte, el miometrio se revascularizó un 30%.

Desde el punto de vista terapéutico, la condición de no invasivo, la inocuidad, la accesibilidad, la sencillez de aplicación, el costo económico, la efectividad, la eficiencia y la eficacia del tratamiento lo pondrán a consideración como opción previa a los procedimientos invasivos o mínimamente invasivos.

Desde el punto de vista de los fundamentos biológicos, tras la mecanotransducción estimulada por las ondas de choque, se produce una sobreexpresión del TGF β 1 y demás factores de crecimiento, promoviendo las transformaciones observadas mediante la elastografía en el tratamiento de los miomas uterinos con ondas de choque focalizadas de baja intensidad. Las razones podrán ser debidas a:

-La reversión de la fibrosis por transdiferenciación de fibroblastos a miofibroblastos

(en presencia del factor de crecimiento insulínico).

-La revascularización mediada por VEGF, entre otros factores.

-La desestructuración del colágeno mediado por las MMP.

-La acción protectora de muerte celular por apoptosis.

-La acción antifibrótica de la BPM (proteína morfogénica ósea).

-La restitución tisular con MFB mediada por las prostaglandinas.

-La remodelación con MFB a partir de la diferenciación y migración de células madre.

Desde el punto de vista psicológico y social, la accesibilidad y no invasividad del tratamiento de una patología limitante en la calidad de vida de la mujer, podrá contribuir en la reafirmación de principios como la autoestima e igualdad de género, tanto en el ámbito privado como el laboral.

Sin duda serán necesarios amplios estudios estadísticos y comprobaciones clínicas, bioquímicas, imagenológicas y anatomopatológicas para valorar los resultados de este trabajo, cuya intención es, en principio, encontrar una metodología no invasiva para el tratamiento de la hipermenorrea de origen miomatoso.

Referencias:

(1)ESWT for wound healing technology mechanisms and clinical efficacy. Mittermayr R, Antonic V, Hartiger J, Kaufmann H, Redl H, Téot L, Stojadinovic A, Schaden W. *Wound Repair Regen* .2012 Jul-Aug;20(4):456-65.

(2)J.Rompe, J, Furia, and N. Maffulli. Mid-portion Achilles tendinopathy-current options for treatment. *Disabil-Rehabil*, pages 1-11,2008

(3)Schmitt-Graff A, Desmouliere A, Gabbiani G. Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows Arch* 1994;425:3-24.

- (4) "La transición de células epiteliales a miofibroblastos." Neil G. Docherty, Ana Morales, J.M. López Novoa y F.Perez Barriocanal, *Nefrología*. 2007;27:681-8).
- (5) (Revisión *Rev.Inst.Nal. Enf.Resp.Mex Vol.17-Nº3. Julio-Sept.2004. Pag: 215-231.*
- (6) "La célula epitelial como factor etiopatogénico de la fibrosis pulmonar"-Anna Serrano Mollar-*Arch Bronconeumol*. 2012;48(Supl 2):2-6.
- (7) "Caracterización inmunofenotípica de los fibroblastos peritoneales durante el tratamiento con diálisis peritoneal"-José A.Jimenez Heffernan-Tesis doctoral.Universidad de Alcalá de Henares.
- (8) DiPietro LA & Burns AL., Eds. (2003). *Wound Healing: Methods and Protocols. Methods in Molecular Medicine*. Totowa, NJ. Humana Press. Electronic book.
- (9) Fischer S 1 , Mueller W 2 , Schulte M 3 , Kiefer J 3 , Hirche C 3 , Heimer S 4 , Köllensperger E 4 , Germann G 4 , Reichenberger MA 4 . . *Ultrasound Med Biol* 2015 Mar; 41 (3): 781-9. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.10.018. Epub 2015 22 de enero.
- (10) De Berardinis y col (*Arch. Ital Urol Androl* 2010 Jun; 82 (2): 128-33.
- (11) *Cardiac Shock-wave Therapy in the Treatment of Refractive Angina Pectoris*. Juan Ruiz-Garcia; Amir Lerman. *Interv Cardiol*. 2011;3(2):191-201.
- (12) Zimmermann R, Cumpanas A, Hoeltl L, Janetschek G, Stenzl A, Miclea F. *Extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic pelvic pain syndrome: a feasibility study and the first clinical results*. *BJU Int* 2008; 102:976–80.
- (13) *Structure and mechanical properties of rat tail tendon*. *Biorheology* (Betsch, 1980; Cicardo, 1978; Diament, Keller, Baer y Litt, 1972; Gibbs, Merrill, Smith y Balazs (1968); Maillet, 1985; Bloom y Fawcett, 1973.
- (14) *Tratado de histología*. Madrid: Interamericana. Ham, 1977; Rhodin, 1967; Leeson y Leeson, 1980; Nimni, 1980; Strother, 1981; Alter, 1990.
- (15) *Tratado de histología*. Buenos Aires: Labor. Bloom y Fawcett, 1973; Harris, 1968; Weiss y Creep, 1982; Maillet, 1985.
- (16) Rompe JD, Hope C, Kullmer K, Heine J, Burger R. *Analgesic effect of ESWT on chronic tennis elbow*. *J.Bone Joint Surg Br*.1996; 78(2):233-7.

.....

El presente trabajo es unipersonal, y declaro que no fue subvencionado ni existen conflictos de intereses de ningún tipo.

AGRADECIMIENTOS:

Al **Dr. Mario Palermo** y al **Dr. Raúl Alvarez del Rivero** por la realización de las elastografías cuantitativas endocavitarias.

A la **Dra. Karen Freitag**, presidenta de la SETOC (Sociedad española de Ondas de Choque) y al **Dr. Peter Mihaylov** de la ISMST (Internacional Society for Medical Shockwave Treatment) por su apoyo e inspiración.

Dr. César R. Eisner
camecargentina@gmail.com