

# Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología



"Añañucas"

Jardín Botánico Universidad Austral de Chile, Valdivia. Fotografía de Karina Carrasco.

Editoriales

Artículos de revisión

Cartas al editor

Trabajos originales

Revista de revistas

Casos clínicos

Volúmen 83

Número 2

Mayo 2018

## Editorial

Un pingüino muerto en el litoral central: El arte de la sospecha, la búsqueda de la unidad diagnóstica, la virtud de ser mente abierta, de no perder la capacidad de asombro y de tener respeto a las canas.

---

*'Hace algún tiempo atrás uno de mis hijos, mientras caminábamos por la playa, se impresionó al encontrar un pingüino muerto a la orilla del mar. Al momento de observarlo se percibía en sus gestos, en su actuar, el asombro y tristeza que tal descubrimiento le producían. Seguida dicha reacción, el paso siguiente fue demandar explicación del fenómeno, como era posible y si era prevenible. Sus numerosas preguntas pusieron a prueba mi conocimiento y me hicieron darme cuenta que no todo tiene una respuesta inmediata o una explicación fácil a la cual atribuir la situación'. Por suerte para mi, una pelota distraída se cruzó por su mirada y ello evito el bochorno de responder innumerables no sé.*

Esta pequeña historia ilustra el concepto que brevemente quiero abordar en esta editorial y que trata sobre la importancia de reconocer que siempre habrán situaciones médicas que nos sorprenderán y donde la convergencia de expertos puede eventualmente ofrecer explicaciones y soluciones a situaciones inicialmente consideradas inhabituales, muchas de ellas originadas en situaciones fuera del ámbito de nuestro 'expertise'. Escenarios donde además la medicina basada en la evidencia carece de información o nunca podrá ofrecernos una respuesta generalizable o aplicable a tal escenario infrecuente pero plausible de tocarnos vivir.

Es claro de la historia que encontrar un pingüino muerto en la playa no es algo frecuente de ver y menos de explicar a un niño pequeño. Sin embargo, ello no resultará inhabitual o inexplicable si se conoce de los ciclos vitales de la especie, si se sabe que dicha especie habita, migra y que puede ser visitante de la zona en cuestión y de que los pingüinos son presa de depredadores, de los accidentes de la naturaleza y que su vida también se puede extinguir producto de la

intervención humana. Sin ser experto en la materia, el haber vivido una situación similar en el pasado permitiría entender que tal situación es posible y por ende ofrecer una explicación más expedita al niño inquisitivo. Situaciones como estas dan sentido a la voz de la experiencia y la relevancia que puede tener el consultar 'al médico con más canas en sus sienes' que tratar de buscar la respuesta rápida en la revisión sistemática que esté disponible en Up to Date.

Como muchos, en mi etapa más joven, sentí que todo debía tener una explicación razonable, que mis ocurrencias eran 'siempre' novedosas y que la mayoría de las situaciones donde existía 'error médico' probablemente se originaban en el desconocimiento o en el no mantenerse actualizado por parte del clínico. Así también que todas las acciones médicas se debían sustentar en estudios clínicos de buen diseño y validados en diferentes escenarios para justificar su aplicabilidad. Sin embargo, hay muchas situaciones clínicas donde la respuesta requerirá del consejo sabio del más viejo, de la convergencia de otros expertos que miran el caso desde una perspectiva diferente y de pensar que existen explicaciones las cuales pueden originarse en algo que sin dudas nos asombrará pero que ya no será desconocido una próxima vez.

En este número en particular, se presentan al menos 4 casos que desafían nuestro conocimiento y que revitalizan la capacidad de asombro. Un caso de endometriosis extra ginecológica asociado a carcinoma de células claras, el caso de dolor abdominal puerperal originado en un tumor del saco vitelino, un raro caso de leiomioma diagnosticado durante el embarazo y un cáncer epitelial de ovario de presentación atípica en contexto de estado portador de mutación de BRCA. Así

---

también una revisión que pone en el horizonte una temática poco considerada por los obstetras y que merece atención, la fatiga del postparto.

Muchos críticos cuestionan la relevancia y utilidad de reportar casos. Sin embargo, la rareza de sus escenarios, su impredecibilidad y evolución, las estrategias usadas para arribar al diagnóstico o alcanzar la unidad diagnóstica y la inteligencia convergente de las mentes que conforman el equipo médico para encontrar la solución, todas ellas son razones para valorar su publicación. De la lectura de los 4 casos queda claro, que la convergencia de expertos, con distintos talentos y conocimiento, muchos de ellos con canas en sus sienes, logra efectos virtuosos en el enfermo. Sin dudas, cada vez que se publica uno de estos casos, tanto el autor como el lector hacen manifiesta su capacidad de asombro y dan reconocimiento al esfuerzo conjunto que permitió diagnosticar y tratar un caso complejo e inhabitual. Más importante aún, en estos casos queda reflejado el análisis crítico a nuestras propias acciones y el darnos cuenta que el aprendizaje se hace más sólido cuando la teoría se conjuga con la práctica y las vivencias.

Con los años y en la medida que transito hacia el grupo con más canas, afortunadamente la madurez me alcanza y me hace mirar en perspectiva y replantear acciones pretéritas que siempre consideré correctas o justificadas. Así también, la trayectoria y lugar de trabajo escogidos me han permitido descubrir la relevancia de los distintos pensamientos, ya sea jóvenes, viejos, inquisitivos, cuestionadores o eventualmente inquisidores. Más importante aún, el darme cuenta que el índice de sospecha aumenta exponencialmente cuando se conjuga el conocimiento con las vivencias..... la evidencia con la experiencia. Cuando se prioriza desde lo frecuente a lo infrecuente. Cuando la inexperiencia da cabida a la creatividad, y cuando se considera que todo es posible y que no siempre tendrá la respuesta sino que ella saldrá de la convergencia de distintos talentos al servicio del conocimiento y del bien común.

**Dr. Mauricio Cuello Fredes**

**Profesor Titular Obstetricia y Ginecología**

**Editor en Jefe Revista SOCHOG**

## Trabajos Originales

# Creencias y conocimientos relacionados a la práctica del autoexamen de mama en mujeres universitarias de Colombia: Un estudio descriptivo.

José Francisco Meneses-Echávez<sup>1,2</sup>, Javier Martínez-Torres<sup>1</sup>, Marcia Cristina Chavarriaga-Ríos<sup>1</sup>, Katherine González-Ruiz<sup>3</sup>, Stefano Vinaccia-Alpi<sup>4</sup>, Andrés David Rincón-Castro<sup>1</sup>, German Guillermo Rincón-Castro<sup>1</sup>, Bryan Orlando Muñoz-Rozo<sup>1</sup>, Robinson Ramírez-Vélez<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Cultura Física, Deporte y Recreación. Universidad Santo Tomás, Bogotá, D.C, Colombia.

<sup>2</sup> Norwegian Institute of Public Health. Oslo, Norway

<sup>3</sup> Universidad Manuela Beltrán, Bogotá, D.C, Colombia

<sup>4</sup> Universidad del SINU, Montería, Colombia

<sup>5</sup> Universidad del Rosario, Bogotá DC, Colombia

### RESUMEN

**Objetivo:** Estudios epidemiológicos han identificado el autoexamen de mama (AEM) y el conocimiento de los factores de riesgo como estrategias para la detección precoz del cáncer de mama. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de la práctica del AEM e identificar los conocimientos de autocuidado y creencias relacionados al AEM en mujeres de Bogotá, Colombia.

**Métodos:** Estudio descriptivo y transversal, en 628 mujeres universitarias entre 18 y 30 años de edad, de Bogotá, Colombia. La práctica del AEM, el autocuidado y las creencias se recogieron por medio de una encuesta estructurada. Se calcularon prevalencias y se establecieron asociaciones mediante la construcción de modelos de regresión logística binaria.

**Resultados:** De la población evaluada, el 11,3% de las mujeres acusaron practicarse el AEM mensualmente en los últimos 12 meses. Tras ajustar por edad y estrato socioeconómico se observó que las participantes que recibieron información previa acerca de la detección temprana del cáncer de seno OR 2,76 (IC95% 1,29-5,91), que tenían conocimientos de la enfermedad OR 3,24 (IC95% 1,76-5,97) y que reportaron conocer el examen de mamografía OR 2,04 (IC95% 1,13-3,68); se asociaron como variables con la realización del AEM.

**Conclusión:** La práctica del AEM en la población estudiada fue baja y el conocimiento sobre los factores de riesgo del cáncer se asociaron positivamente con la práctica del AEM. Estos datos podrían utilizarse para ofrecer programas de intervención educativa entre las mujeres universitarias de Colombia.

**PALABRAS CLAVE:** Autoexamen de mama, prevalencia, mujeres, universitarios, prevención primaria.

### ABSTRACT

**Objective:** Epidemiological evidences have identified both Breast-Self Examination (BSE) and the awareness about risk factors as early detection strategies for breast cancer. The aim of this study was to determine the prevalence of BSE and identify self-care knowledge and beliefs about BSE in women from Bogota, Colombia.

Methods: Cross-sectional study in 628 between 18 and 30 years old from Bogota, Colombia. BSE prevalence, self-care and beliefs were collected by structured survey. We estimated prevalence rates and association measures were calculated through logistic regression models.

Results: The 11.3% of the participants practiced BSE monthly in the last 12 months. After adjustments for age and socioeconomic status, participants who received previous advice about early detection OR 2.76 (CI95% 1.29-5.91), had previous knowledge about the disease OR 3.24 (CI95% 1.76-5.97) and that reported to know about mammography OR 2.04 (CI95% 1.13-3.68), were associated with the practice of BSE.

Conclusion: The practice of BSE was low in the studied population and the levels of knowledge about risk factors were positively associated with the practice of BSE. These data could serve to offer educative intervention programs among young women from Colombia.

**KEYWORDS:** Breast self-exam, prevalence, college students, primary prevention.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad de orden creciente en los perfiles de salud a nivel mundial. En el 2012, cerca de 1,7 millones de casos nuevos fueron diagnosticados en 2012; el 80% de estos casos se dan en países en vía de desarrollo. En Colombia, datos del Instituto Nacional de Cancerología señalan una incidencia de 35 a 38 casos por cada 1.000 mujeres y anualmente se cerca de 1.600 mujeres mueren a causa de esta enfermedad. A pesar de ser considerado un tumor con buen pronóstico en la mayoría de los casos si se diagnostica y trata a tiempo, el cáncer de mama sigue estando asociado con una alta tasa de mortalidad en Colombia<sup>2</sup>.

Al igual que con otras condiciones no transmisibles, el cáncer de mama está fuertemente asociado con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida no saludable tales como el hábito tabáquico, el exceso en el consumo de alcohol, las conductas y comportamientos sedentarios, la inactividad física y una dieta inadecuada. En este aspecto, informes del Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2021, muestran que cerca del 35% de la carga asociada al cáncer de mama puede ser prevenida mediante el control integral de los comportamientos previamente descritos y la promoción de estrategias de autocuidado como el autoexamen de mama (AEM) dirigido a la detección temprana. Estas estrategias son promovidas para mujeres con edades por encima de los 20 años por instituciones internacionales, a destacar la Red Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, la Sociedad Americana del Cáncer y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Adicional a lo anterior, se ha propuesto el AEM, *-una técnica que consiste en que la mujer examina sus propios pechos con las manos, para familiarizarse con las glándulas*

*mamarias-*, permitiendo la detección de posibles anormalidades. Es de resaltar que el AEM no es considerado una estrategia de detección temprana del cáncer de mama<sup>9</sup>, aunque sí está relacionado con el auto-conocimiento de la mujer, mejores hábitos de autocuidado, y a una mejor practica de estrategias de tamizaje<sup>10</sup>.

La práctica del AEM como factor promotor de la detección temprana del cáncer resulta clave en países en vía de desarrollo. En Colombia, Piñeros et al<sup>11</sup> muestra que cerca del 70% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad y sólo el 39% de las mujeres examinan sus senos mensualmente, resaltando la necesidad de un abordaje integral y oportuno en la prevención temprana de esta neoplasia<sup>12</sup>. Aunado a lo anterior, los factores de riesgo relacionados a los estilos de vida vienen mostrando cifras alarmantes en la población Colombiana, pues cerca del 62% de las mujeres presenta exceso de peso y sólo una de cada cuatro mujeres cumple las recomendaciones internacionales de actividad física semanal<sup>13</sup>

El control primario del riesgo debe instar y favorecer al desarrollo de acciones dirigidas al empoderamiento de las mujeres y a su educación, ya que las cifras muestran tendencias al aumento en la incidencia de la enfermedad y su carga asociada<sup>1</sup>. En la actualidad, son escasos los estudios que han descrito las estimaciones que permiten identificar el conocimiento y los factores de riesgo para cáncer de mama; así como la práctica regular del AEM en mujeres jóvenes colombianas<sup>14</sup>. Los objetivos de este estudio fueron (1) determinar la prevalencia de la práctica del AEM; y (2) identificar los conocimientos del autocuidado y las creencias relacionadas al AEM en mujeres universitarias de Bogotá, Colombia, como un primer insumo para la orientación de estrategias de

promoción y prevención dirigidos al control integral del cáncer.

## MÉTODOS

### *Diseño, población y muestra*

Durante el 2014 se planteó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Mediante convocatoria pública y muestreo por intensión se invitaron a participar de manera voluntaria 628 mujeres universitarias entre los 18 y 30 años (edad promedio  $20,0 \pm 2,2$  años), aparentemente sanas, pertenecientes a los programas de salud y deporte de tres instituciones universitarias de Bogotá, Colombia. Mediante la ecuación  $n = (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 p_0 (1-p_0) / \epsilon^2$ ;  $n = 10.5 (0.20) / 0.01$ ; se calculó un tamaño de muestra de 500 participantes, para obtener un 30% de prevalencia en el conocimiento de la práctica regular del AEM según el reporte de Piñeros et al.<sup>11</sup>

### *Procedimientos*

Previo a la aplicación de los cuestionarios, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante y el Comité de Ética en Humanos del Centro Académico (Acta N° UMB 03-1903-2014) aprobó la intervención siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki y la normativa legal vigente colombiana que regula la investigación en humanos (Resolución 008430 del Ministerio de Salud de Colombia). Los cuestionarios se aplicaron a las participantes en grupos de 20 a 50 universitarios, en salones para mantener la privacidad y libertad en la cumplimentación y con la presencia de, al menos, dos investigadores cualificados. Previo al llenado de los cuestionarios, se dieron las pautas necesarias para su correcto diligenciamiento, insistiendo en la necesidad de atención en la lectura de los ítems y en la sinceridad y anonimato a la hora de responder las encuestas.

Para conocer la práctica regular del AEM, aplicó la encuesta de AEM del reporte de Martínez-Torres et al.<sup>14</sup> usado en mujeres universitarias de Pamplona, Colombia, con las preguntas a seguir (1)- ¿Se ha realizado el autoexamen de mama al menos una vez durante el último mes? (Sí, No); (2)- ¿Se ha realizado el autoexamen de mama al menos una vez durante los últimos 12 meses? (Sí, No). Este instrumento cuenta con una consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach = 0,72). Para determinar los conocimientos sobre autocuidado y creencias relacionadas al cáncer, se aplicó el módulo del cuestionario construido y validado

por el "German Multicentre DACH" de la Universidad de Düsseldorf, Alemania<sup>15, 16</sup>. Este instrumento ha sido previamente validado para su aplicación en adolescentes colombianas<sup>17</sup>. Este módulo correspondiente al nivel de conocimientos sobre autocuidado y creencias para el cáncer de mama, y se compone de 18 preguntas que indagan por factores de riesgo, antecedentes familiares, hábitos protectores, cuidado personal y nutrición. Este instrumento previamente validado en mujeres jóvenes por Allam y Elaziz<sup>18</sup> ha mostrado adecuada fiabilidad y consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach = 0,78). Los encuestadores fueron previamente entrenados mediante un proceso de pilotaje en un subgrupo de 50 estudiantes.

### *Plan de análisis*

Los datos se presentaron en frecuencias relativas, absolutas e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las diferencias entre la realización del AEM en los últimos doce meses, el autocuidado y las creencias de riesgo de cáncer se testearon con la prueba de la  $\chi^2$  de *pearson*. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria para estudiar la relación entre la práctica del AEM en los últimos doce meses, el autocuidado y las creencias. Se presentan dos modelos, el primer (modelo 1) sin ajustar, y el segundo (modelo 2) ajustado por edad y estrato socioeconómico por el método "introducir". Se consideró factor de confusión si después de la adición al modelo, las razones de posibilidades se desplazan en una dirección constante y el cambio proporcional es por lo menos de un nivel de exposición superior al 10%. Los análisis fueron realizados en SPSS V. 23.0 software for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA) y se consideró como significativo un valor  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Al momento de la encuesta, el 11,3% de la población estudiada acusó practicarse el AEM en los últimos doce meses. Tener más de 20 años y pertenecer al estrato socioeconómico bajo, mostraron las mayores tasas de respuesta de AEM con 12,0% y 15,0%, respectivamente. En las variables del autocuidado, un 13,3% de las mujeres encuestadas respondieron haber recibido información sobre el cáncer de mama; 25,4% consideraron tener conocimientos sobre el cáncer de mama; 13,5% reportaron conocer la técnica del AEM, y 11,2% identifican los antecedentes familiares como factor de riesgo asociado al cáncer de mama.

Las universitarias que se practicaron en los últimos 12 meses el AEM, el usar cosméticos, dormir menos de 7 horas, consumir café y permanecer sedentario, fueron las creencias con mayores tasas de prevalencias con valores de 14,1%, 13,1%, 12,3% y 12,3%, respectivamente. Los demás valores se presentan en la **Tabla 1**.

En la **Tabla 2**, se presentan los resultados del análisis de regresión logística. Tras ajustar por edad y estrato socioeconómico (Modelo 2), se observó que las universitarias que recibieron información OR 2,76 (IC95% 1,29-5,91), que tenían conocimientos de la enfermedad OR 3,24 (IC95% 1,76-5,97) y reportaron conocer el examen de mamografía OR 2,04 (IC95% 1,13-3,68); se asociaron como variables de autocuidado con la realización del AEM.

## DISCUSIÓN

Entre las universitarias evaluadas, las variables como el estrato socioeconómico, recibir información y conocer sobre la enfermedad se asociaron como variables de autocuidado con la realización del AEM. El 11,3% de las mujeres bogotanas encuestadas se realizaron el AEM mensualmente en los últimos 12 meses, valor superior al encontrado por Al-Sharbatti et al.<sup>19</sup> en mujeres universitarias de Arabia Saudí (3 %) en el último mes. En mujeres de Malasia, la prevalencia mensual del AEM fue de 48 %, hallazgo inferior al encontrado recientemente por Akhtari-Zavare et al.<sup>20</sup> en universitarias (29 %). En población mujeres del Medio Oriente, el 25 % de las mujeres no se había practicado la técnica en los últimos 12 meses, y solo 7 % acuso realizarlo en los últimos 30 días del estudio<sup>21</sup>. En Sudamérica un estudio peruano, en el año 2008, mostró que tan solo una tercera parte (34,6 %) de las mujeres entre 20 y 49 años practicaba el AEM, mientras que 42,4 % acusó conocer la técnica exploratoria<sup>22</sup>. En Colombia, el estudio de Cerquera et al.<sup>23</sup> con población adolescente, mostró que un 18 % de las encuestadas se practicaba el AEM mensualmente, mientras que Manrique et al.<sup>24</sup> y Martínez-Torres et al.<sup>14</sup> encontraron una prevalencia de realización de 28% en mujeres de 19 a 59 años y 55% en mujeres de 18 a 29 años, respectivamente. No obstante, la evidencia para apoyar el AEM como una estrategia aislada para la detección precoz del cáncer de mama es baja<sup>25-27</sup>. Las diferencias encontradas en este estudio con los reportes nacionales e internacionales se deben en parte a la edad de las evaluadas (promedio 20,0±2,2

años), pues se ha evidenciado que las mujeres mayores a 30 años informan un incremento en la frecuencia del AEM. Así pues, las estimaciones descritas en este trabajo dan cuenta del bajo cumplimiento de las recomendaciones internacionales acerca de la práctica del AEM e instan al desarrollo de estrategias de salud pública que promuevan comportamientos preventivos y de autocuidado especialmente en mujeres universitarias. Aunque la detección temprana del cáncer de mama puede aumentar la tasa de supervivencia, se ha descrito la falta de conocimiento e información acerca la enfermedad como barreras para la prevención temprana. Según la Sociedad Americana del Cáncer,<sup>23</sup> y la Agencia para la Investigación del Cáncer si el cáncer de mama es detectado en estadios tempranos (etapa I-II), la tasa de supervivencia alcanzaría el 90 %, mientras que si se detecta en etapas tardías (III-IV), la supervivencia se reduce entre el 20 y 70 %. En 2008, un estudio realizado por Piñeros et al.<sup>9</sup> evidenció que en Colombia cerca del 70% de los diagnósticos de cáncer de mama son realizados en estados avanzados y el 70% de las mujeres tardan más de 3 meses entre la primera consulta y el inicio del tratamiento. Además, la falta de educación acerca de la prevención de la enfermedad y sus factores de riesgo, sumado a la baja conciencia han sido considerados factores claves en el diagnóstico tardío de los carcinomas mamarios y en la alta carga de la enfermedad asociada<sup>7</sup>. Estos determinantes deben ser incluidos en las futuras acciones de salud pública a desarrollar por parte de los estados, dando especial énfasis a las reducciones de las brechas que atañan el acceso efectivo a servicios de tamizaje y de detección temprana de la enfermedad. Para hacer frente a esto, es importante que las mujeres se encuentren empoderadas acerca de la enfermedad y de su potencial de prevención mediante el auto control del riesgo. Los factores de riesgo para el cáncer de mama, incluso los establecidos en la literatura científica, no son bien conocidos y no se discuten a menudo con las mujeres y los pacientes en general<sup>25-27</sup>.

En general, las universitarias de Bogotá que participaron en el presente trabajo reportan niveles de conocimiento variables a los referidos por mujeres de medio oriente<sup>19, 21, 28, 29,30</sup> u oceania<sup>20, 31, 32,33</sup> para el reconocimiento de factores de riesgo del cáncer de mama como la edad de inicio de la menarquia, el consumo de pastillas anticonceptivas, la edad al primer parto, los tumores antiguos, la nuliparidad y la baja lactancia materna. Por ejemplo, el 64,8% de las

universitarias consideran que la edad es un factor predisponente para desarrollo del cáncer de mama, resultados similares por los hallados por Benner et al<sup>34</sup> y Desouky et al.<sup>35</sup> 59,8 % y 66,0 %), respectivamente, y superiores del reporte de Allam et al (45,0 %) <sup>18</sup>

En lo que respecta al estilo de vida, las enfermedades no transmisibles como el cáncer imponen una carga de enfermedad de cerca del 80% en los países de medianos y bajo ingresos que afecta seriamente su estabilidad económica, razón por la que es importante resaltar el impacto que los hábitos de vida saludables, como la práctica regular de actividad física, la alimentación saludable y el control del consumo de tabaco, tienen sobre la prevención y control de estas enfermedades. En este estudio, el 24,5 % de las estudiantes bogotanas creen que la inactividad física se asocia con el desarrollo de cáncer, resultado que concuerda con los hallados por Desouky et al. (30,0 %) <sup>35</sup> e inferiores a los hallados en mujeres universitarias de Qatar (66,8 %) <sup>26</sup>. En lo que respecta a la dieta, el 75,5 % de las encuestadas reconocen el bajo consumo de frutas como un factor relacionado con el desarrollo del cáncer, hallazgo superior al reportado previamente por Benner et al. <sup>34</sup> (55,2 %). Teniendo en cuenta que la prevención primaria, la cual tiene como objetivo prevenir la exposición a los factores de riesgo, especialmente aquellos que son modificables, como la dieta y la actividad física, tiene el potencial de reducir la incidencia de cáncer en hasta un 28%, la promoción de la salud es una de las estrategias fundamentales para la habilitación de las mujeres con el fin de comprender e intervenir en los factores determinantes de su propia salud<sup>35</sup>

Por otra parte, las variables de autocuidado como la información, los conocimientos sobre el cáncer de mama y el examen de senos "mamografía", se asociaron como variables de autocuidado con la realización del AEM. Un estudio realizado en Brasil, con 393 mujeres con edades entre 40-69 años, encontró que casi la mitad de las participantes no conocía ninguno de los factores de riesgo de cáncer de mama y aproximadamente un 30 % informó que conocían sólo un factor<sup>36</sup>. En otro estudio que indagó por el conocimiento de las mujeres acerca de los factores de riesgo del cáncer de mama, se observó que las mujeres con cáncer de mama tenían menos conocimientos previos acerca de los factores de riesgo que las mujeres sin la enfermedad, concluyendo así que la educación e información es un

medio importante para reducir la incidencia del cáncer de mama y permitir un diagnóstico temprano<sup>37</sup>

Los resultados del presente estudio son un insumo de base para la formulación, adopción y monitoreo de las políticas públicas en salud a adoptarse para el control integral del cáncer de mama, ya que existe un claro componente de inequidad en torno al diagnóstico oportuno y al manejo de esta enfermedad. En este sentido, la integración de los resultados de esta investigación y su adopción a nivel intersectorial permitirán avanzar en el reconocimiento los factores asociados al comportamiento preventivo del cáncer de seno y de su detección temprana por parte de las mujeres jóvenes colombianas.

Las principales limitaciones del presente estudio son las inherentes a su carácter transversal y tipo de muestreo. No fueron incluidas otras variables potencialmente influyentes en el AEM, tales como estatus nutricional, niveles de actividad física o condición física y otras prácticas de autocuidado. Debe tenerse en cuenta el potencial de sesgo de memoria en las participantes a la hora de recordar su actividad de AEM durante los últimos doce meses. Entre las fortalezas se encuentran que se trabajó con una muestra poblacional amplia, lo que ofrece nuevas perspectivas acerca del fenómeno estudiado en universitarias de Bogotá, Colombia, que deberán ser tenidas en cuenta por los actores involucrados en los ámbitos de planificación, decisión y ejecución de las políticas de salud<sup>38,39</sup>

Como se ha mencionado, estos hallazgos pueden ser tomados en consideración por parte de sectores como la academia y las autoridades en salud para la gestión, implementación y evaluación de estrategias de salud pública dirigidas al control del cáncer de seno, especialmente en lo relacionado a la detección temprana y factores de riesgo modificables.

En conclusión, se observa una baja práctica de la práctica de AEM en universitarias encuestadas de Bogotá sumado a los bajos niveles de conocimientos acerca de los principales factores de riesgo comportamentales para el cáncer de mama. Como implicaciones para la salud pública, se propone que los resultados obtenidos en este estudio se articulen con intervenciones poblacionales que involucren elementos sólidos de la movilización social para la veeduría ciudadana y el control de riesgo en mujeres jóvenes Acciones que deben hacer frente a disminuir la prevalencia del consumo de tabaco y alcohol, así

como a aumentar la misma en hábitos como la práctica de actividad física global y el consumo de frutas y verduras.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Agradecimientos**

El presente trabajo forma parte del Proyecto Práctica del autoexamen de seno y los conocimientos, factores de riesgo y estilos de vida relacionados con el cáncer de mama en mujeres jóvenes de la Universidad Santo Tomás de Bogotá: un análisis transversal (9ª Convocatoria FODEIN- Código del proyecto 4110060001 - 008).

#### **REFERENCIAS**

1. International Agency for Research on Cancer (IACR) – World Health Organization. Global battle against cancer won't be won with treatment alone. Effective prevention measures urgently needed to prevent cancer crisis. Press Release N° 224. Lyon/London, 2014.
2. Murillo R, Piñeros M, Hernández, G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Geográfico Agustín Codazzi; Bogotá: INC, 2004.
3. American Cancer-Society. Breast cancer facts & figures. Book Breast Cancer Facts & Figures. 2009.
4. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología, ESE. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012 – 2021. Bogotá, Colombia, 2013.
5. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003; 88(7):1047-1053.
6. American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice bulletin no. 122: breast cancer screening. Obstet Gynecol. 2011; 8:373.
7. Singh M, Devi R, Walia I, Kumar R. Breast self-examination for early detection of breast cancer. Indian J Med Sci. 1999; 53(3):120-126.
8. Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. Lyon: International Agency for Research Cancer, 2008.
9. Hacksaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003; 8(7):1047-1053
10. Ceber E, Turk M, Ciceklioglu M. The effects of an educational program on knowledge of breast cancer, early detection practices and health beliefs of nurses and midwives. J Clin Nurs. 2010; 19: 2363-2371
11. Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R, García AO, et al. Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. Rev Colomb Cancerol 2008; 12(4):181-190
12. Ministerio de la Protección Social. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010 – ENDS. Bogotá, Colombia, 2011.
13. Ministerio de la Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar y colaboradores. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 – ENSIN. Bogotá, Colombia, 2011
14. Martínez-Torres J, Pabón CE, Quintero N, Soto-Galván Y, López R, Rojas Y, Ramírez Vélez R. Barreras asociadas a la realización del autoexamen de seno en mujeres de 18 a 50 años de edad: un estudio descriptivo. Nutr Hosp. 2015; 32(4):1663-1668.
15. Pohls UG, Renner SP, Fasching PA. Awareness of breast cancer incidence and risk factors among healthy women. Eur J Cancer Prev 2004; 13:249-256.
16. Paepke S, Schubert R, Huttner C, Blohmer JU, Lichtenegger W. Awareness and preventional behaviour of the female population of Berlin and Hildesheim, Germany regarding breast cancer – results of a cross-sectional study of 2110 women. Geb Fra. 2000; 60: 620-624.
17. Masso AM, Meneses JF, Correa J E, Tovar A, Alba PA, & Charry C E. Effects of an Educational Intervention on Breast Self-Examination, Breast

- Cancer Prevention-Related Knowledge, and Healthy Lifestyles in Scholars from a Low-Income Area in Bogota, Colombia. *J Cancer Educ.* 2016; 1-7. DOI: 10.1007/s13187-016-1133-z
18. Allam MF, Abd Elaziz KM. Evaluation of the level of knowledge of Egyptian women of breast cancer and its risk factors. A cross sectional study. *J Prev Med Hyg.* 2012; 53(4):195-198
  19. Al-Sharbatti S, Shaikh R, Mathew E, Salman Al-Biate M. Breast self-examination practice and breast cancer risk perception among female university students in Ajman. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(8):4919-4923
  20. Akhtari-Zavare M, Hanafiah-Juni M, Zarina-Ismael I, Md-Said S, Latiff L. Barriers to breast self-examination practice among Malaysian female students: a cross sectional study. *SpringerPlus.* 2015; 4:692.
  21. Petro-Nustus W, Blanche I. Factors Associated with Breast Self-Examination Among Jordanian Women. *Public Health Nursing.* 2002; 19(4):263-271
  22. Romani F, Gutierrez C, Ramos-Castillo J. Autoexamen de mama en mujeres peruanas: prevalencia y factores sociodemográficos asociados. Análisis de la encuesta demográfica de salud familiar (ENDES). *An Fac Med.* 2011; 72(1):23-31
  23. Cerquera J, Bastidas M, Pimentel R, Olaya J. autoexamen de seno, como prevención en las adolescentes de colegios públicos y privados de la ciudad de Neiva en el 2009. *Revista Facultad de Salud.* 2010; 2(2):49-54.
  24. Manrique F, Ospina J, Vega N, Morales A, Amaya G. Factores asociados a la práctica correcta del autoexamen de mama en mujeres de Tunja (Colombia). *Invest. Educ. Enferm.* 2012;30(1):18-
  25. American Cancer Society. Breast cancer fact and figure 2013–2014. Atlanta, GA. 2013.
  26. Avci IA. Factors associated with breast self-examination practices and beliefs in female workers at a Muslim community. *Eur J Oncol Nurs.* 2008; 12:127-133.
  27. International Agency for Research Cancer, (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization. Retrieved from <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>; 2012.
  28. Abu Sharour L, Al-Ghabeesh S, Suleiman K, Sameh AB, Jacob S, Al Kalandeh. Predictors Of breast self-examination performance among Jordanian university female students. *Eur J Cancer Care.* 2016. doi: 10.1111/ecc.12622
  29. Gencturk N, Demirezen E, Ay F. Health beliefs of midwifer students at Istanbul university About breast cancer and breast self-examination acknowledgements. *Cancer Educ.* 2017; 32(4):784-789. doi: 10.1007/s13187-016-1014-5.
  30. Celik S, Tasdemir N, Sancak H, Demirel M, Akman O, Kara M. Breast cancer awareness among Turkish students. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):8941-6
  31. Al-Naggar R, Bobryshev Y, Al-Jashamy K. Practice of breast self-examination among women in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(8):3829-3833.
  32. Akhtari-Zavare M, Juni MH, Ismael IZ, Said SM, Latiff LA. Health Beliefs and breast self-examination undergrade female students in public universities in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(9):4019-23.
  33. Karadag M, Iseri O, Etikan I. Determining nursing student knowledge behavior and beliefs for breast cancer and breast self –examination receiving courses with two different approaches. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(9):3885-90
  34. Bener A, El Ayoubi H, Moore M, Basha B, Joseph S, Chouchane L. Do we need to maximize the breast cancer screening awareness? Experience with an endogamous society with high fertility. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009; 10:1–6.
  35. Desouky DE, Taha AA. Effects of training program about breast cancer and breast self –examination among female students at Taif University. *J Egypt Public Health Assoc.* 2015; 90(1):8-13.

36. Prolla CMD, Silva PS, Netto CBO, Goldim JR, Ashton-Prolla P. Conocimiento del cáncer de mama y cáncer de mama hereditario en el personal de enfermería de un hospital público. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2015; 23(1):90-97.
37. Batiston AP, Tamaki EM, Souza LA, Santos MLM. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. Rev. Bras. Saúde Mater. Infant. 2011;11(2):163-171
38. Araújo SP, da Silva RS. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Rev. Bras. Enferm. 2011;64(6):1016-1021
39. Alsaraire A, Darawad MW. Impact of a breast cancer educational program on female University student's knowledge, attitudes, and practices. J Cancer Educ.2017. <https://doi.org/10.1007/s13187-017-1304-6>
40. Khyali Z, Aliyan F, Kashfi SH, Mansourian M, Khani A. Educational intervention on breast Self-examination behavior in woman referred to health centers: application of health belief model. Asian Pac J Cancer Prev.2017; 18(10):2833-2838

**Tabla 1. Realización del autoexamen de mama en los últimos doce meses, por variables sociodemográficas, de autocuidado y creencias de riesgo para desarrollar cancer**

Variables	Si	No
	n (%)	n (%)
<b>Práctica de AEM</b>		
En los últimos 12 meses	71 (11,3)	557 (88,7)
<b>Socioeconómicas</b>		
Edad		
< 20 años	30 (10,5)	256 (89,5)
> 20 años	41 (12,0)	301 (88,0)
Estrato social		
Bajo	23 (15,0)	130 (85,0)
Medio	37 (10,3)	322 (89,7)
Alto	11 (9,50)	105 (90,5)
<b>Autocuidado</b>		
Ha recibido información sobre el cáncer de mama		
Sí	63 (13,3)	412 (86,7)
No	8 (5,2)	145 (94,8)
Considera que tiene los conocimientos necesarios sobre el cáncer de mama		
Sí	18 (25,4)	53 (74,6)
No	53 (9,5)	504 (90,5)
Conoce la técnica del autoexamen de seno		
Sí	55 (13,5)	351 (86,5)
No	16 (7,2)	206 (92,8)
Antecedentes familiares de cáncer de mama		
Sí	14 (11,2)	111 (88,8)
No	57 (11,3)	446 (88,7)
<b>Creencias</b>		
Edad como factor de riesgo		

Sí	47 (11,5)	361 (88,5)
No	24 (10,9)	196 (89,1)
Menarquia		
Sí	14 (9,8)	129 (90,2)
No	57 (11,8)	428 (88,2)
Antecedentes de tumores		
Sí	66 (11,2)	524 (88,8)
No	5 (13,2)	33 (86,8)
Antecedentes de hijos		
Sí	50 (10,1)	443 (89,9)
No	21 (15,6)	114 (84,4)
Menopausia		
Sí	36 (11,8)	270 (88,2)
No	35 (10,9)	287 (89,1)
Bajos niveles de vitamina D		
Sí	42 (11,7)	316 (88,3)
No	29 (10,7)	241 (89,3)
Consumo de café		
Sí	29 (12,3)	206 (87,7)
No	42 (10,7)	351 (89,3)
Dormir menos de 7 horas		
Sí	33 (13,1)	219 (86,9)
No	38 (10,1)	338 (89,9)
Uso de cosméticos		
Sí	18 (14,1)	110 (85,9)
No	53 (10,6)	447 (89,4)
Conductas sedentarias		
Sí	53 (12,3)	377 (87,7)
No	18 (9,1)	180 (90,9)

**Tabla 2. Asociación entre la realización mensual del autoexamen de mama en los últimos doce meses, variables sociodemográficas, de autocuidado y creencias de riesgo para desarrollar cancer**

<b>Variables</b>	<b>Modelo 1<sup>a</sup></b>	<b>IC95%</b>	<b>Modelo 2<sup>b</sup></b>	<b>IC95%</b>
<b>Sociodemográficas</b>				
Edad <sup>1</sup>				
> 20 años	1,16	0,70-1,92	1,20	0,72-2,00
Estrato <sup>2</sup>				
Bajo	1,69	0,79-3,62	1,12	0,55-2,28
Medio	1,10	0,54-22,3	1,74	0,80-3,80
<b>Autocuidado</b>				
Ha recibido información sobre el cáncer de mama <sup>3</sup>				
Sí	<b>2,77</b>	<b>1,29-5,94</b>	<b>2,76</b>	<b>1,29-5,91</b>
Considera que tiene los conocimientos necesarios sobre el cáncer de mama <sup>3</sup>				
Sí	<b>3,23</b>	<b>1,76-5,92</b>	<b>3,24</b>	<b>1,76-5,97</b>
Conoce el examen de senos "mamografía" <sup>3</sup>				
Sí	<b>2,02</b>	<b>1,13-3,62</b>	<b>2,04</b>	<b>1,13-3,68</b>
Antecedentes familiares de cáncer de mama <sup>4</sup>				
No	1,01	0,54-1,89	0,96	0,50-1,82
<b>Creencias</b>				
Edad como factor de riesgo <sup>5</sup>				
Sí	1,06	0,63-1,79	1,02	0,59-1,75
Menarquia <sup>6</sup>				
No	1,23	0,66-2,28	1,28	0,69-2,36
Antecedentes de tumores <sup>6</sup>				
No	1,20	0,45-3,20	1,28	0,48-3,38
Antecedentes de hijos <sup>6</sup>				
No	1,63	0,94-2,83	1,66	0,96-2,88
Menopausia <sup>5</sup>				
Sí	1,09	0,67-1,79	1,05	0,64-1,74
Bajos niveles de vitamina D <sup>6</sup>				
Sí	1,11	0,67-1,83	1,13	0,69-1,86
Consumo de café <sup>5</sup>				
Sí	1,18	0,71-1,95	1,14	0,68-1,90
Dormir menos de 7 horas <sup>5</sup>				
Sí	1,34	0,82-2,21	1,39	0,77-2,50
Uso de cosméticos <sup>5</sup>				
Sí	1,38	0,78-2,45	1,39	0,77-2,50
Conductas sedentarias <sup>5</sup>				
Sí	1,41	0,80-2,47	1,40	0,79-2,47

## Referencia

<sup>1</sup> < 20 años; <sup>2</sup> alto; <sup>3</sup> no; <sup>4</sup> Sí; <sup>5</sup> no aumenta el riesgo; <sup>6</sup> sí aumenta el riesgo

<sup>a</sup> no ajustado; <sup>b</sup> ajustado por edad y estrato social

Los valores estadísticamente significativos se muestran en negrilla

## Trabajos Originales

### Tipificación viral en el seguimiento de conización: Rol pronóstico de la persistencia del HPV post cono con asa.

Ricardo Orellana H.<sup>1</sup>, Juan Carlos Montero de Celis.<sup>1,2</sup>, Francisco Olgún C.<sup>1,2</sup>, Francisco Sánchez Z.<sup>1,2</sup>, Juan Muñoz A.<sup>1</sup>, Alejandro Ramírez A.<sup>3</sup>, Rayén Orellana L.<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Oncología Ginecológica Hospital San Juan de Dios, Santiago.

<sup>2</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Occidente Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Bioquímico. Laboratorio de Análisis Molecular Hospital San Juan de Dios, Santiago.

<sup>4</sup> Estudiante de Medicina.

#### RESUMEN

**Fundamento:** La persistencia del virus papiloma posterior a la conización del cuello uterino, se ha considerado un factor de riesgo para la persistencia de lesiones intra epiteliales (LIE) causadas por virus papiloma. Para determinar la asociación entre persistencia de lesión cervical y la presencia del virus papiloma posterior a la conización del cuello uterino, se realizó un estudio observacional prospectivo en un grupo de 123 pacientes portadoras de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) tratadas con conización.

**Material y métodos:** Se siguieron a 123 pacientes portadoras de LIEAG, ingresadas a la Unidad de Patología Cervical entre Abril de 2013 y Abril de 2014, las que fueron seguidas por 2 años hasta Abril de 2016. Se realizó genotipificación antes, y entre 4 a 6 meses posterior a la conización. Los datos se tabularon considerando la edad, paridad, tipo de virus, persistencia de LIE, reconización o requerimiento de histerectomía posterior.

**Resultados:** La mediana de la edad fue de 37 años, el 91% fueron multíparas, y solo el 9% fueron nulíparas. El 56% ingresó por NIE III y el 44% por NIE II. Los virus más frecuentes fueron el 16, 31, 58, 52 y 56. La persistencia de virus papiloma se constató en el 37% de las pacientes conizadas. La persistencia de LIE se observó en el 27% de las pacientes que fueron positivas para virus papiloma posterior a la conización, en comparación a sólo el 5% en las que fueron negativas. Del total de pacientes positivas para virus papiloma posterior a la conización, 12 de ellas presentaron persistencia de lesión confirmadas histológicamente por biopsia cervical, 8 pacientes requirieron recono por LIE de alto grado, 2 pacientes fueron a histerectomía y en 2 casos se realizó seguimiento estricto por NIE I. Cuando la tipificación post cono fue negativa solamente 3 pacientes requirieron conización y en sólo una se realizó seguimiento estricto por NIE I.

**Conclusión:** La persistencia del virus papiloma posterior a la conización se asocia a mayor persistencia de LIEAG, mayor frecuencia de reconización o histerectomía posterior.

**PALABRAS CLAVE:** Persistencia virus papiloma, tipificación post LEEP, seguimiento post LEEP.

#### ABSTRACT

**Background:** The persistence of papilloma virus after conization of the cervix has been considered a risk factor for the persistence of cervical intra epithelial lesion (CIN) caused by papilloma virus.

**Aim:** In order to determine the association between cervical lesion persistence and the presence of papilloma virus after conization, a prospective observational study was performed in a group of 123 patients with intraepithelial lesions treated with conization.

**Material and methods:** We followed 123 patients with high grade CIN who were admitted to the Cervical Pathology Unit, between April 2013 and April 2014; they were followed for 2 years until April 2016. Viral genotyping was done before, and among the 4 to 6 months after the LEEP. Data were tabulated considering age, parity, type of virus, persistence of CIN, reconization or requirement of posterior hysterectomy.

**Results:** The median age was 37 years, 91% were multiparous, and only 9% were nulliparous. 56% had NIE III and 44% NIE II. The most frequent viruses were 16, 31, 58, 52 and 56. The persistence of papillomavirus was present in 37% of patients. The persistence of CIN was observed in 27% of patients who were positive for papilloma virus after conization, compared to only 5% in those who were negative. Of the total number of patients positive for papilloma virus, in 12 of them had intra epithelial lesions were confirmed by cervical biopsy, 8 patients required recone for high grade CIN, 2 patients underwent hysterectomy, and 2 patients underwent follows up strictly by CIN I. When post cone typing was negative only 3 patients required conization and only one was followed strictly by CIN I.

**KEYWORDS:** Papilloma virus persistence, viral typing post LEEP, follows up post LEEP.

## INTRODUCCIÓN

La conización del cuello uterino en pacientes portadoras de lesiones intra epiteliales de alto grado (LIEAG), es un procedimiento quirúrgico de baja complejidad cuyo objetivo persigue erradicar la lesión, siendo además útil como procedimiento diagnóstico, permitiendo precisar la extensión de la neoplasia y objetivar la presencia de invasión. Se ha demostrado que hasta un 67% de las pacientes se han negativizado para virus papiloma posterior a la conización (1,2). Clásicamente en el seguimiento de las pacientes conizadas se ha establecido la realización de citología cervical y colposcopia durante un periodo de a lo menos un año. En dicho seguimiento se ha establecido, según distintos programas, la realización de una primera citología entre 4 a 6 meses y una segunda citología al año. Si esta última citología, junto con la colposcopia son negativas, la paciente es derivada para un seguimiento anual en la atención primaria de salud (3,4). Sin embargo, no existe un criterio único para el seguimiento seguro de estas pacientes, pudiendo ser adaptado de acuerdo a la realidad local o según los hallazgos histológicos de la conización. Con el advenimiento de la genotipificación para virus papiloma y considerando la alta sensibilidad de este examen se han publicado diferentes experiencias para utilizar esta prueba en el seguimiento de pacientes conizadas por lesiones de alto grado (5,6). Se sabe que la persistencia viral es uno de los factores más importantes en el origen, persistencia y recurrencia de las lesiones precursoras del cáncer cérvico uterino. La presencia de virus papiloma de alto riesgo después de la conización se ha asociado a persistencia y recurrencia de las lesiones de alto

grado (7), que obliga muchas veces, a la realización de una reconización o histerectomía posterior, lo que es importante, especialmente para aquellas pacientes que desean mantener su fertilidad. Existen otros factores asociados a la persistencia de LIE, como la existencia de márgenes positivos, canal cervical comprometido, tamaño de la lesión y la reinfección viral, sin embargo, parece ser que el factor más importante de todos es la persistencia de virus de alto riesgo, posterior a la conización (8,9).

El objetivo de este estudio es evaluar la persistencia del virus papiloma durante el seguimiento de pacientes conizadas y su relación con la persistencia de lesiones cervicales, necesidad de reconización o histerectomía posterior.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio se realizó en pacientes sometidas a conización por lesiones intraepiteliales de alto grado (NIE II y NIE III) entre abril de 2013 y abril de 2014, quienes se sometieron a un seguimiento colposcópico y citológico hasta por 24 meses (hasta Abril de 2016). Se les realizó genotipificación para virus papiloma de alto y bajo riesgo antes de realizar el procedimiento y entre 4 a 6 meses posterior a la conización. Sólo se realizó una sola determinación viral post cono y luego se distribuyeron como positivas o negativas para virus papiloma según su resultado, independientemente de la existencia de márgenes positivos o negativos en la pieza de cono. Las muestras fueron tomadas con citología líquida con protocolo de cadena de frío, extrayendo los ácidos nucleicos virales y sometidos a PCR convencional en un termociclador marca "Applied Biosistem", modelo 2720. Para determinar los genotipos se utilizó un kit

HPV 3.5 Array, marca: "Chipron". La técnica fue verificada desde el punto de vista clínico, realizando una marcha blanca a principios del 2010 con aproximadamente 50 muestras de pacientes atendidas en la Unidad de Patología Cervical del Hospital San Juan de Dios, además de una comparación con la técnica usada por el ISP (Instituto de Salud Pública) el año 2013, la cual arrojó un 90% de concordancia entre ambas técnicas en un total de 161 muestras. Cabe destacar que el ISP utiliza PCR-RLB, la cual es una técnica que se usa principalmente en laboratorios de referencia para tipificación de VPH, recomendada por la OMS (10).

Se consideró como persistencia la existencia de una biopsia positiva para LIE de alto o bajo grado durante el seguimiento o progresión a cáncer invasor. Las pacientes con seguimiento negativo fueron dadas de alta de la Unidad. Aquellas pacientes con persistencia de LIE de alto grado fueron sometidas a reconización o histerectomía. Pacientes que presentaron persistencia en forma de LIE de bajo grado (Infección por virus papiloma o NIE I) fueron seguidas con colposcopia y citología cada 3 meses hasta el alta. Se evaluaron edad, paridad, variedad del virus papiloma, positividad para virus papiloma antes y después de la conización, necesidad de reconización o histerectomía posterior. Fueron excluidas todas las pacientes ingresadas con cáncer invasor, antecedente de conización y pacientes tratadas por lesiones de bajo grado en seguimiento o sometidas a tratamientos no excisionales (diatermo coagulación o crioterapia). Los resultados fueron registrados en una tabla Excel para su análisis.

## RESULTADOS

Ingresaron 162 pacientes entre Abril de 2013 y Abril de 2014, de las cuales se eliminaron 39 por pérdida de seguimiento, no contar con la genotipificación viral post cono (26 pacientes) o no cumplir con criterios de inclusión (5 pacientes con cáncer invasor y 8 con lesiones de bajo grado). La mediana de la edad fue de 37 años. Las características del grupo estudiado se aprecian en la tabla I.

De las pacientes ingresadas, el 56% presentó NIE III y el 44% NIE II según histología, como se aprecia en la Tabla II.

La tipificación viral precono evidenció un total de 28 genotipos diferentes de alto y bajo riesgo. En el 89% de las pacientes se constató la presencia de virus de alto riesgo. El 37% de ellas presentó más de un

genotipo de virus papiloma. Los genotipos más frecuentes fueron el 16, 31, 58, 52, 56, 33, 18 y 39 (Tabla III).

Analizada la frecuencia viral y los genotipos, se evidencia la presencia de virus de alto riesgo oncogénico en el 100% de las pacientes con persistencia de LIE, predominando la variedad 16 en el 75% de los casos, con presencia de otros virus de alto riesgo en el 25% restante (31, 38, 58, 62, 66), tal como se evidencia en el gráfico 1.

Posterior al cono con asa, 78 pacientes presentaron genotipificación negativa entre 4 a 6 meses desde el procedimiento, lo que equivale al 63% de las pacientes. En el 37% restante (45 pacientes) la genotipificación fue positiva (Tabla IV). Cuando la tipificación viral fue negativa, posterior a la conización, el 95% de las pacientes fue dada de alta de la unidad, con sólo un 5% de persistencia de lesión, en comparación al 73% de alta y 27% de persistencia, cuando la tipificación evidenció presencia del Virus Papiloma posterior a la conización (Tabla V).

Hubo en total 16 pacientes con persistencia de lesión confirmadas histológicamente por biopsia cervical, 11 pacientes requirieron reconización por persistencia de LIEAG y 2 pacientes fueron a histerectomía. No se diagnosticaron cánceres invasores durante el seguimiento ni en las muestras de histerectomía. La persistencia de lesiones de bajo grado fue manejada sólo con seguimiento estricto. Sólo 3 pacientes negativas para virus papiloma requirieron reconización, en comparación con las 10 pacientes sometidas a tratamiento en el grupo positivo para virus papiloma: 8 reconizaciones y 2 histerectomías (Tabla VI).

## DISCUSIÓN

La genotipificación viral en el seguimiento de las pacientes conizadas ha demostrado ser una herramienta útil como un factor predictor de riesgo de persistencia de las lesiones provocadas por el virus papiloma, tal como lo han demostrado múltiples estudios. En varios de ellos se ha recomendado su uso en el seguimiento de las pacientes sometidas a conización por lesiones de alto grado (11,12). Este concepto va en concordancia con las normas de la Sociedad Americana Para el Estudio de las Enfermedades del Tracto Genital Inferior (Asccp), que incluye en sus guías para el seguimiento de NIE II y III tratadas, la realización de la genotipificación viral como cotest a los 12 y 24 meses posterior al tratamiento (13). En nuestro país el seguimiento con

tipificación viral está incorporado en el Programa Nacional de Cáncer Cervico Uterino como una estrategia para aquellas pacientes sometidas a conización por LIEAG. Sin embargo, su uso en el nivel terciario no se ha extendido como una alternativa frecuente para el seguimiento, debido a su alto costo. En la actualidad, la tipificación viral se ha introducido con fuerza como parte del tamizaje, especialmente de pacientes mayores de 30 años y como cotest en pacientes con citología atípica (14,15).

La técnica usada para la genotipificación viral debe validarse para su uso clínico, para lo cual se deben considerar ensayos clínicos bien protocolizados con resultados validados por organismos internacionales respetados, así como también, la operatividad y logística asociada al uso de esta técnica. Existen múltiples pruebas disponibles en el mercado, muchas de ellas utilizadas en distintos países en sus programas de tamizaje como por ejemplo: Hybrid Capture II (Qiagen), Cobas (Roche), Cervista (Hologic), Aptima (Hologic), y Xpert HPV (Cepheid), entre otras. Si bien es cierto, la técnica que usamos entre 2010 y 2013 no tiene una validación por una entidad internacional para uso diagnóstico y sólo es recomendada para uso en investigación, ésta fue verificada desde el punto de vista clínico en conjunto con el Laboratorio de Virología del Instituto de Salud Pública, tal como se describe en material y método. Además, la mayoría de las muestras informadas el año 2013 y 2014 tuvieron resultados informados por nuestro laboratorio y por el ISP (muestras en duplicado), lo cual asegura un resultado fidedigno. La razón de esto se debió principalmente, a que este trabajo no contó con ningún tipo de financiamiento que nos hubiera permitido contar con una técnica ya validada.

Según los resultados, la edad promedio de la población sometida a conización es similar a otros estudios, siendo cercana a los 37 años (16), sin embargo, puede inferirse un adelanto en la edad de aparición de lesiones preinvasoras en este grupo, si comparamos que la edad promedio de aparición del cáncer invasor es cercana a los 52 años y sabiendo que las lesiones precursoras comienzan en promedio 10 años antes, lo que nos da un adelanto en aproximadamente en 5 años en el inicio de las lesiones intra epiteliales (17).

Al igual que en la mayoría de los estudios, gran parte de las pacientes fueron multíparas, mientras que sólo el 9% de ellas fueron nulíparas. Esto tiene una clara relación con el ciclo de vida reproductivo de las mujeres y con la fisiopatología de la infección viral, no

obstante, y dada la tendencia hacia el retraso en la edad del primer hijo y la clara disminución de la tasa de fertilidad en nuestra población, es posible deducir que la proporción de nulíparas pudiera aumentar en el futuro.

La Genotipificación viral evidenció una gran cantidad de genotipos de alto y bajo riesgo. El 37% de las pacientes presentaron más de un genotipo de virus papiloma. Los genotipos más frecuentes fueron el 16, 31, 58, 52, 56, 33, 18 y 39. Estos virus son similares a los encontrados en otros estudios con población joven, destacando la escasa preponderancia del virus 18 como agente causal de LIEAG en nuestro país (18). En el estudio de Hoffman y Lockart los porcentajes de aclareamiento del virus papiloma después de la conización son mayores a medida que pasa el tiempo desde el procedimiento, de tal forma, que es un 27% persistente a los 3 meses, 21% a los 6 meses, 15% a los 12 meses y sólo un 10% a los 24 meses. En nuestro caso, la positividad para virus papiloma posterior a la conización fue del 37% a los 6 meses, cifra superior a los valores encontrados en el estudio mencionado. Entre las razones que pudieran explicar este menor aclareamiento viral pudiera ser la coexistencia de múltiples genotipos virales, ya que cerca de un tercio de las pacientes presentaron múltiples genotipos virales en la muestra de cuello uterino. Por otra parte, no se evaluó el aclareamiento viral a más largo plazo debido a que sólo se tomó una sola muestra a los 6 meses y no a los 24 meses como lo recomienda la Asccp. Suponemos que, al igual que en ese estudio, la positividad para virus papiloma podría ser menor que lo observado a medida que transcurre mayor tiempo desde la Conización. Otro hecho interesante es que la eliminación del virus papiloma posterior a la conización también depende de la edad de la paciente. Se ha demostrado que pacientes sobre los 55 años eliminan el virus con mayor dificultad, aumentando las tasas de persistencia o recurrencia de las lesiones (19). El 13% de las pacientes totales presentó persistencia de lesión, y en el 100% de los casos el virus involucrado fue de alto riesgo con preponderancia del genotipo 16 en aproximadamente un 75%. Estas pacientes requirieron una reconización, histerectomía o en menor medida, un seguimiento colposcópico estricto, cuando se trató de lesiones de bajo grado. Esto es concordante con el rango de persistencia habitual, la que ocurre entre el 5% y 15% de las pacientes sometidas a conización (20, 21, 22). Sin embargo, cuando se analiza la persistencia según el estatus viral post cono, se

evidencia claramente que la proporción de pacientes con recurrencia es significativamente mayor cuando la genotipificación viral fue positiva, en comparación con aquellas pacientes que fueron HPV negativo (27%, versus 5%, respectivamente). En nuestro caso, no se tomó en cuenta el estatus de los márgenes de disección, considerando que la técnica quirúrgica utilizada por nuestro equipo incluye el tratamiento con diatermo coagulación de todos los márgenes y del lecho quirúrgico en todas las pacientes conizadas. Para nosotros, los márgenes positivos en la pieza quirúrgica no es condición necesaria para que los márgenes en la paciente sean positivos al final del procedimiento. Esto refuerza la evidencia que, al parecer, el factor más importante en la persistencia de LIE en pacientes conizadas es la persistencia viral, más allá de la positividad de los márgenes. Otro elemento coincidente en nuestro estudio, es que la persistencia siempre es mayor cuando existe positividad para virus papiloma de alto riesgo en la tipificación post cono (23, 24). Según nuestro análisis, la persistencia viral post cono, presenta una sensibilidad del 75% y una especificidad del 69% para la persistencia de LIE post conización. Esto concuerda con la información disponible, en relación a que la depuración del virus papiloma del cuello uterino conizado, se considera como uno de los factores más importantes en la predicción de persistencia de LIEAG causadas por el virus papiloma, además de la presencia de márgenes positivos y el compromiso de canal cervical por LIE (25).

En conclusión, consideramos altamente recomendable incluir en el seguimiento de las pacientes conizadas la genotipificación para virus papiloma antes de su egreso de la unidad de patología cervical, tal como lo recomiendan las guías de la Asccp. Esta medida puede ayudar en la predicción de la persistencia o recurrencia de lesiones intra epiteliales y también en acortar el periodo de seguimiento citocolposcópico en el nivel secundario. Un posible protocolo de seguimiento sería realizar sólo un control a los 6 meses o al año y dar de alta a la paciente con citología, colposcopia y tipificación viral negativas en pacientes sometidas a LEEP, cuyo resultado histológico evidencie márgenes negativos y ausencia de compromiso del canal cervical. En pacientes sin lesión, pero con genotipificación viral positiva para virus de alto riesgo, se recomendaría seguimiento hasta los 24 meses. Consideramos que es de interés estudiar la manera de implementar la utilización de esta técnica a nivel secundario y terciario para el manejo de las pacientes conizadas,

contando con instrumentos validados, un equipo calificado y guías terapéuticas consensuadas, que aseguren la menor probabilidad de recurrencia de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fuste P, Bellosillo B, Santamaria X, Mancebo G, Mariñoso L, Alameda F, et al. HPV determination in the control after LEEP due to CIN II-III: prospective study and predictive model. *Int J Gynecol Pathol*. Marzo de 2009; 28(2): 120–6.
2. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. Noviembre de 2000; 79(2): 294–9.
3. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. Octubre de 2007; 197(4): 346–55.
4. Minsal. Guías clínicas AUGE 2015. Cáncer Cervico Uterino.
5. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*. Jul 1, 2017; 141(1): 8–23.
6. Sarian LOZ, Derchain SFM, Pitta D da R, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for highgrade cervical intraepithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol*. Diciembre de 2004; 3 (4): 270–4.
7. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for highgrade cervical intraepithelial neoplasia: The role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG*. Noviembre de 2006; 113 (11): 1303–7.
8. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Human Papilloma Virus Persistence after Cone Excision in Women with

- Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Prospective Study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2016; 2016: 3076380.
9. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* May 2006; 15 (5): 908–14.
  10. Human Papilloma virus, laboratory Manual. First Edition, 2009. World Health Organization (OMS). Available on the Internet at: [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/).
  11. Kudoh A, Sato S, Itamochi H, Komatsu H, Nonaka M, Sato S, et al. Human papillomavirus typespecific persistence and reappearance after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol.* Jun 2016; 21(3): 580–7.
  12. Léniz Martelli J, Van De Wyngard V, Lagos M, Barriga MI, Puschel Illanes K, Ferreccio R, et al. Early detection of cervical cancer in Chile: Time for change. *Revista médica de Chile.* Agosto de 2014; 142 (8): 1047–55.
  13. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr; 17 (5 Suppl 1): S1-S27.
  14. Ozturk M, Umudum H, Aydin A, Ulubay M, et al. Immediate risk of HSIL presence in women who have both ASC-US cytology and negative highrisk HPV test. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016; 37(2): 232-7
  15. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* Nov. 2012; 120 (5): 1222–38.
  16. B R, Eutimio, F O, Eduardo, C L, Sergio, et al. Conización LEEP en NIE de alto grado en una institución privada de salud. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2009; 74 (4): 259–62.
  17. Sepúlveda Pablo, González Fernando, Napolitano C, Roncone E. Cáncer de Cuello Uterino: Sobrevida a 3 y a 5 años en el Hospital San José. *Rev. Chil Obstet Ginecol* 2008; 73 (3): 151-154
  18. Melo A, Vásquez AM, Andana A, Matamala M, Pino T, Guzmán P, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico uterino en la Región de la Araucanía, Chile. *Revista chilena de infectología.* Octubre de 2014; 31(5): 542–8.
  19. Zhang G, Lang J, Shen K, Zhu L, Xiang Y. Highrisk human papillomavirus infection clearance following conization among patients with cervical intraepithelial neoplasm grade 3 aged at least 45 years. *Int J Gynaecol Obstet.* Jan 2017; 136 (1): 47–52.
  20. Aerssens A, Claeys P, Beerens E, Garcia A, Weyers S, Van Renterghem L, et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology.* Feb 2009; 20 (1): 27–35.
  21. Pliego JMC, Mendoza RST, Enciso AG, Pérez-Montiel D, Lasa F, León DC de. Factores asociados a enfermedad residual en el cono central. *Gaceta mexicana de oncología.* 2015; 14 (1): 21–27.
  22. Goya-Canino MM, Falcón-Santana JM, Arencibia-Sánchez O, Lubrano-Rosales A, Falcón-Vizcaino O, Morín-Gamarra JC. Seguimiento de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL) tras conización con asa diatérmica. *Prog Obstet Ginecol.* :72–6.
  23. Vintermyr OK, Iversen O, Thoresen S, Quint W, Molijn A, de Souza S, et al. Recurrent highgrade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway. *Gynecol Oncol.* May 2014; 133(2): 159–66.
  24. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of

cervical cancer. Vaccine. Nov 20; 2012; 30 Suppl 5:F88-99.

intraepithelial neoplasia recurrence after conization: A 10 year study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Nov. 2012; 165 (1): 86–90.

25. Serati M, Siesto G, Carollo S, Formenti G, Riva C, Cromi A, et al. Risk factors for cervical

**Tabla I. Características de las pacientes**

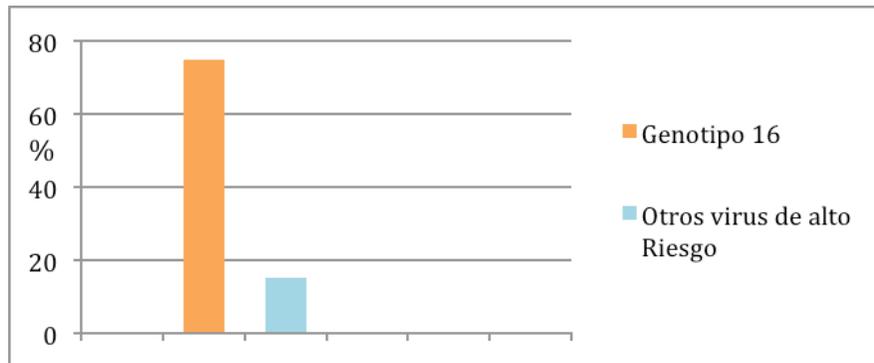
	Nº	%	
<b>Edad (Mediana)</b>			37 años (23 – 63)
<b>Total pacientes</b>	162	100	
<b>Excluidas del estudio</b>	39	24	
<b>Estudio completo</b>	123	76	
<b>Múltiparas</b>	112	91	
<b>Nulíparas</b>	11	9	

**Tabla II: Histología en 123 pacientes con indicación de cono con asa**

TIPO DE LESIÓN	Nº	%
<b>NIE II</b>	42	44
<b>NIE III</b>	81	56
<b>TOTAL</b>	123	100%

**Tabla III: Genotipificación viral. Los porcentajes son expresados en relación al total de pacientes. Los valores fueron aproximados.**

Tipo	Nº	%	Tipo	Nº	%	Tipo	Nº	%	Tipo	Nº	%
<b>16</b>	67	54	<b>39</b>	6	5	<b>67</b>	3	2	<b>70</b>	3	2
<b>31</b>	21	17	<b>51</b>	5	4	<b>6</b>	3	2	<b>73</b>	3	2
<b>58</b>	19	15	<b>53</b>	5	4	<b>45</b>	3	2	<b>84</b>	3	2
<b>52</b>	10	8	<b>83</b>	5	4	<b>59</b>	3	2	<b>54</b>	3	2
<b>56</b>	10	8	<b>66</b>	4	3	<b>61</b>	3	2	<b>72</b>	1	1
<b>33</b>	9	7	<b>62</b>	4	3	<b>68</b>	3	2	<b>13</b>	1	1
<b>18</b>	7	6	<b>35</b>	4	3	<b>42</b>	2	2			

**Grafico 1: Genotipos virales en pacientes con persistencia de LIE post cono.****Tabla IV: Persistencia de HPV 4 a 6 meses post cono.**

Genotipificación viral post cono	Nº	%	<i>P-Value</i> (95% confianza)
Positiva	45	37	0.0516
Negativa	78	63	0.0537
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Tabla V: Proporción de pacientes dadas de alta de la unidad por seguimiento negativo, versus pacientes con persistencia de lesión que requirieron tratamiento.**

Estatus viral post cono (Genotipificación)	Alta de la Unidad (UPC) (seguimiento negativo)	%	Persistencia de lesión	%	Total
Positiva	33	73	12	27	45
Negativa	74	95	4	5	78
<b>TOTAL</b>	<b>107</b>	<b>87</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>123</b>

**Tabla VI : Distribución de pacientes con lesión histológica post cono, según persistencia de HPV.**

<b>Estatus viral post cono</b>	<b>SIN LESIÓN</b>	<b>NIE I</b>	<b>NIE II</b>	<b>NIE III</b>	<b>%Persistencia</b>	<b>P-Value (95%confianza)</b>
<b>HPV(+) post cono (45pac.)</b>	33	2	4	6	<b>27% (12pac.)</b>	0,0516
<b>HPV(-) Post cono(78pac.)</b>	74	1	–	3	<b>5 % (4pac.)</b>	0.0495
<b>TOTAL: 123 pacientes</b>	107	3	4	9	<b>13% (16pac.)</b>	0,0537

## Trabajos Originales

# Utilidad diagnóstica del volumen plaquetario medio en embarazadas con preeclampsia.

Martha Rondon-Tapia <sup>1,a</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil <sup>1,b</sup>, Jorly Mejia-Montilla <sup>1,b</sup>, Nadia Reyna-Villasmil <sup>1,d</sup>, Duly Torres-Cepeda <sup>1,e</sup>, Andreina Fernández-Ramírez <sup>1,f</sup>.

1) Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA.

a) Médico cirujano. Residente en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

b) Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

c) Docente de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

d) Docente de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

e) Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

f) Docente de la Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Establecer la utilidad diagnóstica del volumen plaquetario medio en embarazadas con preeclampsia.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio de de casos y controles en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Se seleccionó un total de 180 embarazadas. Se incluyeron 90 preeclámpticas como grupo de estudio (grupo A) y un grupo de control seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares al grupo de estudio, que consistió en 90 embarazadas normotensas sanas (grupo B). Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en el grupo A, para determinar los valores de volumen plaquetario medio. Se determinaron las características generales, valores de volumen plaquetario medio y eficacia diagnóstica.

**RESULTADOS:** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de volumen plaquetario medio entre las pacientes del grupo A (10,35 +/- 1,11 fL) y las pacientes del grupo B (9,54 +/- 0,96 fL;  $p < 0,001$ ). No se observaron correlaciones significativas con los valores de presión arterial sistólica y diastólica ( $p = ns$ ). Un valor de corte de 10,3 fL presentó un valor por debajo de la curva de 0,71, sensibilidad del 53,3%, especificidad del 63,1%, valor predictivo positivo del 63,2% y valor predictivo negativo del 59,6%, con una exactitud diagnóstica del 61,1%.

**CONCLUSIÓN:** Los valores volumen plaquetario medio no son útiles para discriminar el diagnóstico de preeclampsia en las embarazadas, a pesar que las preeclámpticas presentaron valores significativamente más elevados de al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

**PALABRAS CLAVE:** Volumen plaquetario medio; preeclampsia; embarazo

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To establish the diagnostic utility of the mean platelet volume in pregnant women with preeclampsia.

**METHODS:** Case-control study was done at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. A total of 180 patients were selected. Ninety preeclamptic patients were selected as the study group (group A) and 90 healthy normotensive pregnant women with the same age and body mass index as the study group were selected as controls (group B). Blood samples were extracted from all patients before labor and immediately after diagnosis in group A to determine mean platelet volume. General characteristics, mean platelet volume values and diagnostic efficacy were determined.

**RESULTS:** There was a statistically significant difference in mean platelet volume values between patients in study group (group A: 10.35 +/- 1.11 fL) and patients in control group (group B: 9.54 +/- 0.96 fL;  $p < 0.001$ ). There was no significant correlation with systolic and diastolic blood pressure values ( $p = ns$ ). A cutoff value of 10.3 fL had an area under the curve of 0.71, sensitivity 53.3%, specificity 63.1%, positive predictive value 63.2% and negative predictive value 59.6%, with diagnostic accuracy of 61.1%.

**CONCLUSION:** Mean platelet volume values are not useful for discriminating the diagnosis of preeclampsia in pregnant women, although the preeclamptic values were significantly higher when compared with healthy normotensive pregnant women.

**KEYWORDS:** Mean platelet volume; Preeclampsia, Pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un desorden propio del embarazo humano y es una de las principales causas de muertes maternas y morbilidad del feto en crecimiento. El síndrome está caracterizado por disfunción endotelial materna, que conlleva a hipertensión secundaria a vasoconstricción generalizada, proteinuria por lesión glomerular renal y edema causado por aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de la presión oncótica <sup>1</sup>.

Los factores específicos que producen en forma específica el daño endotelial en las preeclámpticas son desconocidos, aunque se ha reportado activación del sistema de coagulación, de las plaquetas y neutrófilos, los cuales se depositan en los diferentes sitios de lesión vascular <sup>2</sup>. Se ha sugerido la posibilidad de una respuesta inflamatoria materna exagerada al embarazo, secundario a la combinación de factores placentarios y maternos relacionados tanto con el fenotipo como con el genotipo fetal <sup>3</sup>. Dado que uno de los eventos que se observa en la preeclampsia es la trombocitopenia, el papel que desempeñan las plaquetas en la fisiopatología del síndrome puede ser crucial para la comprensión de los daños y para facilitar el diagnóstico del cuadro clínico en aquellos casos en los cuales otros signos clínicos o pruebas de laboratorio fallan <sup>4</sup>.

Diferentes pruebas de laboratorio que se han utilizado en busca de un indicador diagnóstico de

preeclampsia. Una de las pruebas de laboratorio más comúnmente realizadas en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo es el recuento sanguíneo. Su implementación y uso permite la evaluación de diferentes variables hematológicas de una manera fácil, sencilla y económica. Además, el análisis completo proporciona información sobre una serie de parámetros sanguíneos y hematológicos, de los cuales sólo un pequeño grupo son reconocidos y utilizados en la práctica clínica cotidiana. Varios de estos índices, incluyendo el volumen plaquetario medio, que es una medida del tamaño promedio de plaquetas en sangre, a menudo se ignoran debido a la falta de conocimiento de su significado, por ser considerados de poca importancia y / o su falta de utilidad para la atención de las embarazadas. En las dos últimas décadas este indicador se ha utilizado como predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con patologías cardíacas, enfermedad cerebrovascular y en la población general <sup>5</sup>.

La utilidad del volumen plaquetario medio como elemento diagnóstico en los casos de preeclampsia ha sido estudiada previamente; no obstante, los resultados de diferentes investigaciones sobre su capacidad diagnóstica son contradictorios <sup>6-10</sup>. El objetivo del estudio fue establecer la utilidad del volumen plaquetario medio en el diagnóstico de preeclampsia.

## MÉTODOS.

Se realizó un estudio de casos y controles entre enero del 2014 y febrero del 2017 que incluyó mujeres con embarazos simples que fueron atendidas en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se seleccionó un total de 180 embarazadas de las cuales 90 preeclámplicas fueron seleccionadas como casos (grupo A), las cuales fueron seleccionadas en forma aleatoria y consecutiva para compararlo con un grupo control que fue seleccionado por tener edad materna e índice de masa corporal al momento de la selección similar al grupo de estudio y consistió en 90 embarazadas normotensas sanas (grupo B).

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que hayan utilizado medicamentos que alteren la concentración de plaquetas (por ejemplo, antihipertensivos, expansores plasmáticos). También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 centímetros. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2

mm de Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Se recolectaron 10 ml de sangre de la vena antecubital en todas las pacientes de ambos grupos para realizar una única determinación, una hora después del ingreso y antes del parto (casos y controles) e inmediatamente después del diagnóstico de preeclampsia y antes de la administración de cualquier medicamento (casos). Estas muestras se colocaron en un tubo de vidrio seco, estéril y almacenado a temperatura ambiente y protegidos de la luz ultravioleta. Posteriormente fueron centrifugados a 1600 rpm por 10 minutos y separados en alícuotas y se almacenaron a  $-70^{\circ}$  C hasta el momento del análisis.

Las mediciones de hemoglobina y plaquetas se realizaron utilizando un analizador cuantitativo automático de hematología LH75 (Beckman Coulter Inc®, EE.UU.). Las concentraciones séricas de ácido úrico y creatinina también se determinaron por espectrofotometría con un kit comercial (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con una sensibilidad de 0,01 mg/dL y 0,1 mg/dL, respectivamente. La proteinuria se determinó en una muestra de orina de 24 h y se almacenó a  $-20^{\circ}$ C. Los valores se determinaron por medio de una prueba turbidimétrica (Raichem®, EE.UU.). Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron menores del 5 y el 7%, respectivamente.

Las concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa se midieron por el método de espectrofotometría usando kits comerciales (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con sensibilidad de 4 UI/L y 2 UI/L, respectivamente. Las muestras para la determinación del volumen plaquetario medio se colocaron en tubos con de K3- EDTA (1,5 mg/dl) y de citrato sódico (1.4 V/V) y se procesaron antes de las dos horas de su extracción con un contador sanguíneo automatizado Cell-Dyn 4000 (Abbott Diagnostics, EE.UU) después de su calibración.

Los datos se presenta como valores promedios +/- desviación estándar. Se verificó la normalidad de los datos antes del análisis estadístico utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones de las variables continuas entre los dos grupos distribuidas normalmente se compararon usando la prueba t para muestras no relacionadas, mientras que la prueba U de Mann-Whitney se utilizó para aquellas

variables con distribución diferente a la normal. Se utilizó la prueba de Pearson o Spearman, dependiendo de la distribución de los datos, para establecer la correlación entre la presión arterial, valores de los parámetros de laboratorio y peso del recién nacido con los valores del volumen plaquetario medio. La precisión del volumen plaquetario medio para el diagnóstico de preeclampsia se presentó en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS.

Las características de las preeclámpticas (grupo A) y las embarazadas normotensas (grupo B) se muestran en la tabla 1. En el grupo de pacientes en el grupo A se diagnosticaron 59 pacientes (64,8%) con preeclampsia leve y 31 pacientes (34,4%) con preeclampsia grave. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad materna, edad gestacional al momento del parto e índice de masa corporal materno ( $p = ns$ ), pero si encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y peso del recién nacido ( $p < 0,001$ ).

En la tabla 2 se muestran los valores de laboratorio de cada uno de los grupos. Las concentraciones de hemoglobina, plaquetas, transaminasas, creatinina, ácido úrico y proteinuria fueron significativamente más altas en las pacientes del grupo A comparado con las pacientes del grupo B ( $p < 0,001$ ). Las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más altos de volumen plaquetario medio (10,35 +/- 1,11 fL) comparado con las pacientes del grupo B (9,54 +/- 0,96 fL; figura 1;  $p < 0,001$ ).

Al correlacionar los valores del volumen plaquetario medio con los valores de presión arterial, se observaron correlaciones significativas con los valores de presión arterial sistólica y diastólica en forma global ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, no se encontró correlación con la presión arterial sistólica y diastólica en cada uno de los grupos de forma individual ( $p = ns$ ). Los valores del volumen plaquetario medio no mostraron correlaciones significativas con ninguno de los otros parámetros de laboratorio en las preeclámpticas ( $p = ns$ ). Tampoco se encontraron correlaciones significativas con el peso del recién nacido en ninguno de los dos grupos (para el grupo de

casos  $r = -0,024$  y para el grupo control  $r = 0,160$ ;  $p = ns$  para ambos).

Al analizar la capacidad del valor de corte del volumen plaquetario medio de 10,3 fL de en el diagnóstico de preeclampsia (figura 2) se observó que el área bajo la curva fue de 0,71 (intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,64 - 0,78) con sensibilidad del 53,3 (IC del 95%; 42,5 - 57,2), especificidad del 63,1% (IC del 95%; 51,3 - 73,9), valor predictivo positivo del 63,2% (IC del 95%; 51,9 - 73,1%) y valor predictivo negativo del 59,6% (IC del 95%; 50,0 - 68,5%). La relación de probabilidad positiva fue de 1,714 (IC del 95%; 1,203 - 2,484) y la relación de probabilidad negativa fue de 0,677 (IC del 95%; 0,516 - 0,873). La exactitud diagnóstica de la prueba fue de 61,1%.

## DISCUSIÓN.

El volumen plaquetario medio se considera los marcadores de la activación plaquetaria. Aunque no está claro cómo la preeclampsia influye en la morfología de las plaquetas, se conoce que las plaquetas tienen mayor diámetro en aquellos casos en los que se diagnostica hipertensión arterial<sup>11</sup>. Los resultados de la investigación confirman que aunque las preeclámpticas presentan valores más elevados de volumen plaquetario medio comparado de las pacientes las embarazadas normotensas sanas, estos valores no pueden ser utilizados como una prueba para el diagnóstico de preeclampsia, ya que su valor de discriminación es malo.

El tamaño de las plaquetas es un determinante importante de la reactividad de estos componentes sanguíneos en diferentes condiciones médicas, tanto que se reconoce que el tamaño es un indicador sensible de su reactividad<sup>12</sup>. En modelos experimentales, y también en humanos, se ha demostrado que las plaquetas grandes se agregan más rápidamente en presencia de ADP y colágeno, contienen más gránulos densos y producen en mayor cantidad factores pro-trombóticos como tromboxano A2, serotonina y trombomodulina, en comparación con las plaquetas de tamaño normal o reducido<sup>13</sup>. Se ha sugerido que el tamaño plaquetario es genéticamente determinado por el megacariocito en la médula ósea. Por consiguiente, el aumento del volumen plaquetario se produce antes de que se observe cualquier tipo de lesión isquémica tisular y, en consecuencia, condicionaría un ambiente pro-trombótico con un papel significativo en la patogenia de la condición que lo induce.

Durante el embarazo, el aumento de la agregación plaquetaria es compensado por el aumento de la síntesis de plaquetas y, por lo tanto, del volumen plaquetario medio <sup>14</sup>. En la preeclampsia, la lesión endotelial puede producir activación plaquetaria intravascular no controlada, depósitos de fibrina y consumo de plaquetas a través de un mecanismo inflamatorio. Las plaquetas recién sintetizadas tienen gran tamaño y se activan por el daño endotelial severo de las estructuras vasculares <sup>9,15</sup>. Se ha demostrado que la elevación de las concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias conduce a la producción de plaquetas de mayor tamaño que se agregan más rápidamente, tienen mayores niveles de tromboxano A2 y expresan más receptores de glicoproteína IIb/IIIa <sup>16</sup>. Estos hallazgos son reforzados por la evidencia de correlación entre hipertensión y cambios en la agregación plaquetaria <sup>17-19</sup>.

Se ha evaluado la utilidad del volumen plaquetario medio como marcador en diferentes condiciones médicas como enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos <sup>20,21</sup>. Durante el embarazo, el aumento de la agregación plaquetaria es compensado por aumento de la síntesis plaquetaria y del volumen plaquetario medio <sup>14</sup>. Se ha descrito en embarazos complicados con hipertensión activación plaquetaria intravascular, depósitos de fibrina y consumo de plaquetas sin control, lo que se traduce en un incremento del volumen plaquetario medio al final del embarazo <sup>17,18</sup>. Existe correlación significativa entre la hipertensión y los cambios en la agregación plaquetaria durante el embarazo <sup>17-19</sup>. El aumento en el tamaño de las plaquetas es más marcado en las preeclámpticas que en las embarazadas normotensas <sup>15</sup>.

Se ha demostrado que el volumen plaquetario medio durante el primer y tercer trimestre de embarazo es más elevado en embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia, pero con bajo valor predictivo para el diagnóstico de preeclampsia <sup>22,23</sup>. Otro estudio encontró que el volumen plaquetario medio podría servir como un marcador de monitoreo de inicio y severidad de la preeclampsia <sup>24</sup>. Por otra parte dos estudios independientes encontraron una relación significativa entre el volumen plaquetario medio y el desarrollo de preeclampsia <sup>15,18</sup>. Una investigación sobre la utilidad predictiva de clínica de los parámetros predictivos de preeclampsia demostró que antes de las 20 semanas de gestación se observaba un aumento de los valores del volumen plaquetario medio comparado con los controles. Al final del embarazo los valores eran

superiores en las preeclámpticas que en los controles, lo que según los autores fortalecía el conocimiento actual de la patogénesis del síndrome <sup>25</sup>. Por otra parte existe evidencia de un análisis retrospectivos de un estudio observacional demostró que a pesar que las embarazadas con preeclampsia de aparición temprana al momento del diagnóstico presentaban valores más elevados de volumen plaquetario medio, no se encontraron diferencias durante el primer trimestre o el puerperio, por lo cual no tiene un uso potencial como herramienta de predicción <sup>26</sup>.

En este estudio se observó que el recuento de plaquetas fue significativamente más bajo en las preeclámpticas comparado con los controles. El daño endotelial severo de la estructura vascular conduce al aumento tanto de la activación como el consumo de plaquetas para la formación de trombos, y por lo tanto, el recuento de plaquetas disminuye. Estos hallazgos son similares a los resultados de estudios anteriores <sup>18,27,29</sup>. Un estudio reciente describió valores significativamente más elevados en las preeclámpticas comparado con los controles ( $11,3 \pm 1,0$  vs  $10,1 \pm 0,8$  fL,  $p = 0,002$ ). También se comprobó que se asociaba en forma significativa con otros exámenes de rutina de laboratorio como en conteo de plaquetas <sup>29</sup>.

Como se ha expuesto previamente, la capacidad diagnóstica del volumen plaquetario medio para los trastornos hipertensivos ha sido investigada con resultados contradictorios <sup>9,10,23</sup>, probablemente debido a diferencias en el tamaño de la muestra, criterios de selección y metodología. La sensibilidad y especificidad del volumen plaquetario medio en la presente investigación en la predicción de preeclampsia fue de 63% para ambos parámetros. En investigaciones previas se ha reportado que los valores son de 78% - 90% para la sensibilidad y 83% - 86% para la especificidad <sup>10</sup>. En la preeclampsia postparto también se han encontrado que el volumen plaquetario medio es significativamente más alto en las preeclámpticas comparado con las embarazadas normotensas <sup>30</sup>.

Un aspecto que se debe tener en cuenta es que el volumen plaquetario medio se mide por analizadores de hematología clínica utilizando citrato de sodio como el anticoagulante. El uso de EDTA ya que se ha demostrado que dicho anticoagulante produce un aumento de volumen de las plaquetas dependiente del tiempo cuando se determina por impedancia, haciéndolo poco confiable <sup>31</sup>. Una distorsión metodológica que no puede ser descartada definitivamente en todas las pacientes a ser

estudiadas y que puede influir en las diferencias de los resultados finales de otros estudios.

## CONCLUSIÓN.

Los hallazgos de la investigación demuestran que los valores volumen plaquetario medio no son útiles para discriminar el diagnóstico de preeclampsia en las embarazadas, a pesar que las preeclámplicas presentaron valores significativamente más elevados de al compararlo con embarazadas normotensas sanas.

## REFERENCIAS

- Mundim GJ, Paschoini MC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Rodrigues Júnior V. Assessment of angiogenesis modulators in pregnant women with pre-eclampsia: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293(2): 369-375.
- Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016; 77: 361-431.
- Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, Chen Q, McCowan L, Jordan V, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 70(5): 412-427.
- Campello E, Spiezia L, Radu CM, Dhima S, Visentin S, Valle FD, et al. Circulating microparticles in umbilical cord blood in normal pregnancy and pregnancy with preeclampsia. *Thromb Res.* 2015; 136(2): 427-431.
- Yüksel Kalkan G, Gür M, Baykan AO, Uçar H, Elbasan Z, Şahin DY, et al. Mean platelet volume is associated with aortic intima-media thickness in patients without clinical manifestation of atherosclerotic cardiovascular disease. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15(9): 753-758.
- Ceyhan T, Beyan C, Başer I, Kaptan K, Güngör S, Ifran A. The effect of pre-eclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol.* 2006; 85(5): 320-322.
- Kashanian M, Hajjarian M, Khatami E, Sheikhsari N. Evaluation of the value of the first and third trimester maternal mean platelet volume (MPV) for prediction of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(4): 222-226.
- AlSheeha MA, Alaboudi RS, Alghasham MA, Iqbal J, Adam I. Platelet count and platelet indices in women with preeclampsia. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 12: 477-480.
- Kanat-Pektas M, Yesildager U, Tuncer N, Arioz DT, Nadirgil-Koken G, Yilmazer M. Could mean platelet volume in late first trimester of pregnancy predict intrauterine growth restriction and pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(7): 1840-1845.
- Vilchez G, Londra L, Hoyos LR, Sokol R, Bahado-Singh R. Intrapartum mean platelet volume is not a useful predictor of new-onset delayed postpartum pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131(1): 59-62.
- Surgit O, Pusuroglu H, Erturk M, Akgul O, Buturak A, Akkaya E, et al. Assessment of Mean Platelet Volume in Patients with Resistant Hypertension, Controlled Hypertension and Normotensives. *Eurasian J Med.* 2015; 47(2): 79-84.
- Michno A, Bielarczyk H, Pawełczyk T, Jankowska-Kulawy A, Klimaszewska J, Szutowicz A. Alterations of adenine nucleotide metabolism and function of blood platelets in patients with diabetes. *Diabetes.* 2007; 56(2): 462-467.
- Schmoeller D, Picarelli MM, Paz Munhoz T, Poli de Figueiredo CE, Staub HL. Mean Platelet Volume and Immature Platelet Fraction in Autoimmune Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 146.
- Everett TR, Garner SF, Lees CC, Goodall AH. Immature platelet fraction analysis demonstrates a difference in thrombopoiesis between normotensive and preeclamptic pregnancies. *Thromb Haemost.* 2014; 111(6): 1177-1179.
- Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of

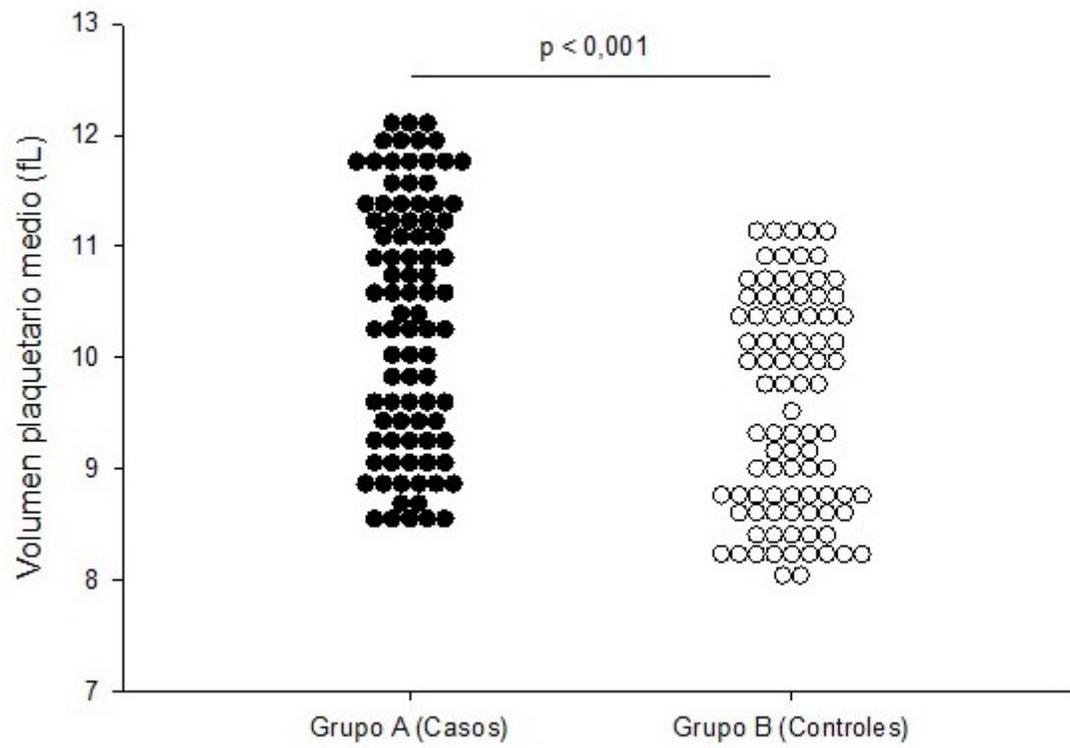
- elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008; 28(11): 1052-1056.
16. Gabbasov Z, Sabo J, Petrovic D, Martell-Claros N, Zagatina A, Mrdovic I, et al. Impact of platelet phenotype on myocardial infarction. *Biomarkers.* 2015; 20(1): 17-25.
  17. Jodkowska A, Martynowicz H, Kaczmarek-Wdowiak B, Mazur G. Thrombocytopenia in pregnancy - pathogenesis and diagnostic approach. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015; 69: 1215-1221.
  18. Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30(12): 1113-1138.
  19. Piazzè J, Gioia S, Maranghi L, Anceschi M. Mean platelet and red blood cell volume measurements to estimate the severity of hypertension in pregnancy. *J Perinat Med.* 2006; 34(3): 246-247.
  20. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, et al. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2015;114(6): 1299-1309.
  21. Wu N, Tong S, Xiang Y, Wu L, Xu B, Zhang Y, et al. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124716.
  22. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol.* 2014; 85(3): 197-203.
  23. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 7: 29-32.
  24. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9(12): e114488.
  25. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 11:1-8.
  26. Monteith C, Egan K, O'Connor H, Maguire P, Kevane B, Szklanna PB, et al. Early onset preeclampsia is associated with an elevated mean platelet volume (MPV) and a greater rise in MPV from time of booking compared with pregnant controls: results of the CAPE study. *J Perinat Med.* 2017 Dec 21. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2017-0188/jpm-2017-0188.xml. doi: 10.1515/jpm-2017-0188.
  27. Freitas LG, Alpoim PN, Komatsuzaki F, Carvalho Md, Dusse LM. Preeclampsia: are platelet count and indices useful for its prognostic? *Hematology.* 2013; 18(6): 360-364.
  28. Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS. Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 175: 107-111.
  29. Vilchez G, Lagos M, Kumar K, Argoti P. Is mean platelet volume a better biomarker in pre-eclampsia? *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(6):982-990.
  30. Doğan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, İdil S, Ekin M. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertens Pregnancy.* 2015; 34(4): 434-442.
  31. Lancé MD, Sloep M, Henskens YM, Marcus MA. Mean platelet volume as a diagnostic marker for cardiovascular disease: drawbacks of preanalytical conditions and measuring techniques. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012; 18(6): 561-568.
-

**TABLA 1.**  
CARACTERÍSTICAS GENERALES.

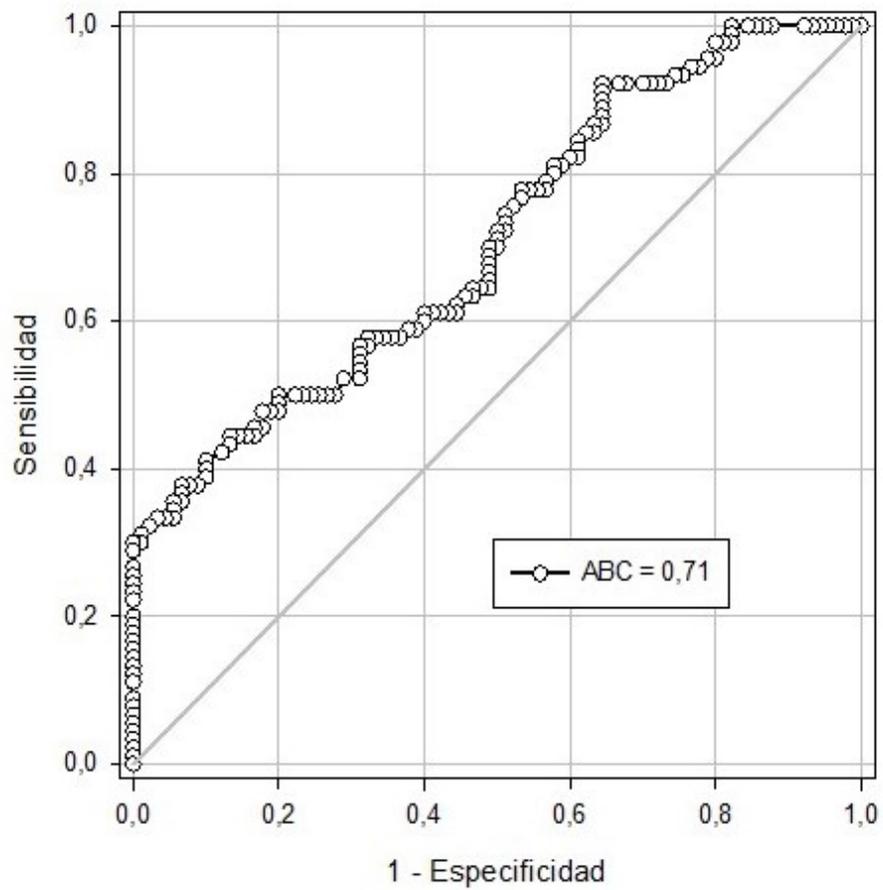
	<b>GRUPO A</b> Casos (n = 90)	<b>GRUPO B</b> Controles (n = 90)	p
Edad, años	21,9 +/- 2,4	22,4 +/- 2,3	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	38,8 +/- 1,0	38,9 +/- 1,1	ns
Índice de masa corporal, Kg/m <sup>2</sup>	30,0 +/- 1,2	29,7 +/- 1,2	ns
Presión arterial sistólica, mm de Hg	150,2 +/- 12,6	104,5 +/- 6,1	< 0,001
Presión arterial diastólica, mm de Hg	106,2 +/- 8,3	74,3 +/- 8,0	< 0,001
Peso del recién nacido, gramos	2929 +/- 344	3645 +/- 390	< 0,001

**TABLA 2.**  
CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO.

	<b>GRUPO A</b> Casos (n = 90)	<b>GRUPO B</b> Controles (n = 90)	p
Hemoglobina, g/dL	11,1 +/- 1,5	10,3 +/- 1,3	< 0,001
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	174,6 +/- 40,1	252,1 +/- 30,3	< 0,001
Aspartatoaminotransferasa, UI/L	90,0 +/- 29,0	22,7 +/- 7,7	< 0,001
Alaninoaminotransferasa, UI/l	107,6 +/- 34,6	27,9 +/- 5,4	< 0,001
Creatinina, mg/dL	0,9 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	< 0,001
Ácido úrico, mg/dL	5,0 +/- 0,6	3,4 +/- 0,3	< 0,001
Proteinuria en 24 horas, g	3,95 +/- 0,59	0,15 +/- 0,02	< 0,001
Volumen plaquetario medio, fL	523,9 +/- 131,7	241,0 +/- 76,3	< 0,001



**FIGURA 1.** Valores de volumen plaquetario medio en cada uno de los grupos de estudio.



**FIGURA 2.** Curva operador-receptor de los valores de volumen plaquetario medio para el diagnóstico de preeclampsia.

## Trabajos Originales

# Edad de inicio sexual y asociación a variables de salud sexual y violencia en la relación de pareja en adolescentes chilenos.

Ingrid Leal F. Temistocles Molina G. Carolina Luttgés D Electra González A. Daniela González A.

Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente, CEMERA, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Fuente de financiamiento: Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente, CEMERA, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la edad de inicio sexual y su asociación a variables de salud sexual y violencia en la relación de pareja (VRP) en adolescentes chilenos.

**Métodos:** Estudio transversal y analítico. La muestra se obtuvo de base de datos con representación nacional. Se realizó análisis de regresión logística múltiple controlando por edad y grupo socioeconómico y estratificando por sexo para determinar asociación entre las variables.

**Resultados:** En mujeres, el inicio sexual temprano (antes de los 15 años) aumenta en 0,85 veces el riesgo de embarazo no planificado (OR: 1,85; IC95%: 1,08 – 3,15). En hombres el inicio sexual temprano aumenta en 2,33 veces el riesgo de no usar anticonceptivo en la primera relación sexual (OR: 3,33; IC95%: 1,85 – 6,01) y 4,33 veces de tener 2 y más parejas sexuales durante los últimos 12 meses (OR: 5,33; IC95%: 3,25 – 8,75).

La prevalencia de VRP fue 10%, siendo la violencia psicológica la más frecuente en hombres y en mujeres. En las mujeres, la edad de inicio sexual temprano aumenta 5,72 veces el riesgo de violencia física (OR: 6,72; IC95%: 2,52 – 17,87) y 7,82 veces violencia psicológica (OR: 8,82; IC95%: 4,10 – 19,0). Las adolescentes que presentan un inicio temprano de actividad sexual, muestran más frecuencia de prácticas de control y abuso hacia su pareja, en comparación con los hombres.

**Conclusiones:** El inicio sexual temprano y la VRP existen con una frecuencia preocupante, existiendo asociación entre ambas, en especial en mujeres, lo que aumenta el riesgo para la salud en general. Es necesaria la capacitación de los equipos de salud y educación e implementación de estrategias integrales que contribuyan a promover la salud y bienestar de los adolescentes.

**PALABRAS CLAVE:** Adolescencia, Conducta Sexual, Violencia de Pareja

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the age of sexual debut, its association with variables of sexual health and intimate partner violence (PV) in Chilean adolescents.

**Methods:** Cross-sectional and analytical study. The sample was obtained from a database with national representation. Multiple logistic regression analysis was carried out controlling by age and socioeconomic group and stratifying by sex to determine association between the variables.

**Results:** In women, the age of early sexual initiation increases in 0.85 times the risk of unplanned pregnancy (OR: 1.85, 95% CI: 1.08 - 3.15). In men, the age of early sexual debut increases by 2.33 times the risk of not using contraception in the first sexual relationship (OR: 3.33, 95% CI: 1.85 - 6.01) and 4.33 times of having 2 and more sexual partners during the last 12 months (OR: 5.33, 95% CI: 3.25 - 8.75).

The prevalence of PV was 10%, psychological violence was the most frequent in men and women. In women, the age of early sexual initiation increases 5.72 times the risk of physical violence (OR: 6.72, 95% CI: 2.52 - 17.87) and 7.82 times psychological violence (OR: 8.82 ; 95% CI: 4.10 - 19.0)

Adolescents who have an early onset of sexual activity show more evidence of control practices and abuse toward their partner, compared to men.

Conclusions: Intimate partner violence exists with a worrisome frequency, having an association with early sexual initiation, especially in women, increasing the risk to health in general. It is necessary to train health and education teams and implement comprehensive strategies that contribute to promoting the health and well-being of adolescents.

**KEYWORDS:** Adolescent, Sexual Behavior, Intimate Partner Violence

## INTRODUCCIÓN

El comportamiento sexual de los adolescentes chilenos ha presentado cambios. Datos nacionales muestran que los adolescentes inician relaciones románticas de forma más temprana, alrededor de los 13 años<sup>1</sup>. Se ha observado una mayor proporción de adolescentes entre 15 a 19 años sexualmente activos, y una disminución de la edad promedio del inicio de las relaciones sexuales penetrativas<sup>2</sup>.

Los riesgos de la actividad sexual no protegida son bien conocidos, como los embarazos no planificados e infecciones de transmisión sexual, el que aumenta cuando el inicio de la vida sexual es de forma temprana.<sup>3,4,5,6</sup>. Algunos estudios han determinado como inicio sexual coital, vaginal o anal temprano o precoz, aquel que ocurre antes de los 14 o 15 años, sin haber un consenso<sup>3,4</sup>. Estos riesgos se observan con mayor frecuencia en adolescentes de niveles socioeconómicos desfavorecidos, replicando las desigualdades sociales<sup>2,7</sup>. Estudios plantean que las consecuencias del inicio temprano de las relaciones sexuales van más allá de la salud sexual y reproductiva, que impacta en ámbitos de la salud mental y social. Asimismo, cuando el inicio de la vida sexual ocurre en las etapas finales de la adolescencia, esta experiencia puede ser más satisfactoria y positiva para el bienestar personal<sup>3,8</sup>.

La violencia en la relación de pareja (VRP) es un fenómeno social problemático y una de las formas más frecuentes de violencia en que los adolescentes pueden verse involucrados<sup>9</sup>. Generalmente se distinguen tres tipos de VRP: física, psicológica y sexual, siendo la violencia psicológica la más recurrente entre parejas de adolescentes y jóvenes<sup>2,10</sup>. Según datos del Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (CDC), 1 de cada 10 adolescentes refiere haber sido agredido físicamente por su pareja, precedido por comportamientos controladores, siendo más frecuente en las mujeres

sexualmente activas<sup>9,11</sup>. La VRP puede tener un efecto negativo en la salud a lo largo del desarrollo de las personas. Las víctimas adolescentes de VRP tienen más probabilidades de presentar problemas de salud mental, abuso de alcohol, disminución del rendimiento escolar, conductas sexuales de riesgo y repetir estos patrones violentos en relaciones futuras<sup>9,10,12</sup>.

Los comportamientos de riesgo en adolescentes tienden a agruparse, de tal manera que los adolescentes que tienen alguna conducta de riesgo como el inicio temprano de las relaciones sexuales, también pueden involucrarse en otros comportamientos de riesgos, que los hacen más vulnerables a experimentar violencia en sus relaciones de pareja, ya sea como agresor o como víctima<sup>13</sup>. Estudios internacionales han identificado la asociación entre comportamientos sexuales de riesgo y la VRP, especialmente en el caso de adolescentes mujeres, planteando la necesidad de programas preventivos<sup>11,14,15,16</sup>. En nuestro país no se han encontrado estudios que aborden estas dos temáticas en su conjunto. El objetivo fue analizar la edad de inicio sexual y su asociación a variables de salud sexual y VRP en adolescentes chilenos.

## MÉTODOS

Estudio transversal y analítico. La muestra estuvo constituida por adolescentes de ambos sexos de 15 a 19 años que se obtuvo de la base de datos utilizada por la 8° Encuesta Nacional de la Juventud. El periodo de recolección de datos se realizó entre septiembre y diciembre del año 2015. El tipo de muestreo con representación nacional, selección de los participantes y recolección de la información están descritos en la 8° encuesta Nacional de Juventud. En cuanto al factor de ponderación estimado por estos autores, fue considerado en los análisis del presente estudio<sup>2</sup>.

Esta encuesta abordó las temáticas de: “Un Panorama General sobre las Juventudes”, “Trayectorias Juveniles: Educación, Trabajo y Familia”, “Democracia y Participación Sociopolítica de las Juventudes”, “Salud Sexual y Reproductiva de las Juventudes”, “Representaciones Juveniles y Orientaciones Valóricas”, “Percepciones Juveniles sobre Discriminación, Violencia y Salud Mental”, “Consumo de Drogas en las Juventudes”. En este estudio se seleccionaron las temáticas “Salud sexual y reproductiva” y “Violencia en la relación de pareja”. Para la temática “Salud sexual y reproductiva” la muestra correspondió a 1.679 adolescentes que habían iniciado actividad sexual; para la temática “Violencia en la relación de pareja” la muestra correspondió a 1.198 adolescentes que estaban en relación de pareja, con y sin inicio de actividad sexual.

Las variables resultado correspondientes a “Salud sexual y reproductiva” fueron evaluadas mediante la presencia o ausencia de la característica: Sexo oral (si/no), Sexo anal (si/no), Uso de método anticonceptivo (MAC) primera relación sexual (si/no), Uso de MAC última relación sexual (si/no), 2 o más parejas sexuales últimos 12 meses (si/no), Embarazo no planificado (si/no).

Las variables resultado correspondientes a “Violencia en la relación de pareja” fueron evaluadas mediante la presencia o ausencia de la característica: Violencia física (si/no), Violencia psicológica (si/no) y Violencia sexual (si/no) y para “Prácticas de control y abuso de la pareja” (si/no) y “Prácticas de control y abuso hacia la pareja” (si/no), las que fueron obtenidas a través de ocho preguntas.

La variable independiente “Edad de inicio de actividad sexual” para el análisis de “Salud sexual y reproductiva” se clasificó en: 1= Inicio temprano: menor de 15 años, 0 = Inicio no temprano: mayor o igual a 15 años. Para el análisis de las variables de VRP, la variable “Edad de inicio de actividad sexual” se clasificó en 1 = Inicio temprano: menor de 15 años, 0 = Inicio no temprano: mayor o igual a 15 años y Sin inicio de actividad sexual. Las variables de control fueron edad en años cumplidos y grupo socioeconómico. Para ajustar los modelos por grupo socioeconómico, fue necesario crear dos variables, la primera clasificada como “ABC1”=0, “C2, C3”=1 y la segunda “ABC1”=0 “D, E”=1.

#### **Análisis estadístico**

Se realizó análisis descriptivo de la información para caracterizar la muestra. Se evaluó la asociación entre “Edad de inicio de actividad sexual” y variables de “Salud sexual y reproductiva” y “Violencia en la

relación de pareja”, mediante el cálculo de OR ajustado por edad en años cumplidos y grupo socioeconómico, utilizando análisis de regresión logística múltiple<sup>17</sup>. Estos modelos se estratificaron por sexo. Se determinó la distribución porcentual de “Prácticas de control y abuso de la pareja” y “Prácticas de control y abuso hacia la pareja”, según edad de inicio de actividad sexual y sexo.

Los datos se analizaron con el software estadístico STATA v12.0 (StataCorp LP, Texas, USA).

## **RESULTADOS**

### **Salud Sexual y Reproductiva**

La muestra correspondió a 1.679 adolescentes que habían iniciado actividad sexual. El 47,3% fueron mujeres, Tabla 1. Las mujeres iniciaron actividad sexual a los 15,54 años (Error Estándar=0,07) y los hombres a los 15,24 años (Error Estándar =0,14). El 26,7% del total de adolescentes inició la actividad sexual antes de los 15 años, del cual el 37 % lo hizo antes de los 14 años (10% del total de la muestra).

En las mujeres, con inicio sexual temprano aumenta 1,67 veces la posibilidad de tener sexo oral (OR: 2,67; IC95%: 1,59 – 4,49), 1,39 veces tener sexo anal (OR: 2,39; IC95%: 1,42 – 4,02) y 0,85 veces el riesgo de embarazo no planificado (OR: 1,85; IC95%: 1,08 – 3,15). En los hombres, con inicio sexual temprano aumenta 0,78 veces la posibilidad de tener sexo oral (OR: 1,78; IC95%: 1,04 – 3,05), 0,82 veces tener sexo anal (OR: 1,82; IC95%: 1,02 – 3,26), 2,33 veces no usar MAC en la primera relación sexual (OR: 3,33; IC95%: 1,85 – 6,01) y 4,33 veces tener 2 o más parejas sexuales durante los últimos 12 meses (OR: 5,33; IC95%: 3,25 – 8,75) Tabla 2.

### **VRP y prácticas de control y abuso en la pareja**

La muestra correspondió a 1.198 adolescentes que estaban en relación de pareja, con y sin inicio de actividad sexual.

El 54,17% fueron mujeres. La edad promedio de inicio sexual fue de 15,6 años (Error Estándar =0,08) en las mujeres y 15,3 años (Error Estándar =0,10) en los hombres.

La prevalencia de VRP fue 10% en el grupo total, siendo la violencia psicológica la más frecuente. Tabla 3.

En las mujeres, el inicio sexual temprano aumenta 5,72 veces el riesgo de violencia física (OR: 6,72; IC95%: 2,52 – 17,87) y 7,82 veces riesgo de violencia psicológica (OR: 8,82; IC95%: 4,10 – 19,0) Tabla 4.

Las adolescentes mujeres con inicio sexual temprano, presentan un mayor porcentaje de

prácticas de control y abuso de y hacia su pareja. Las prácticas de control más frecuentes de la pareja fueron: "Revisa tu celular, tu correo o tu Facebook sin tu consentimiento" (33,2%) y "Controla tus salidas, horarios o apariencia" (30,7%). Las prácticas de control más frecuentes hacia la pareja fueron: "Le controlas sus salidas, horarios o apariencia a tu pareja" (42,9%) "Revisas su celular, su correo o su Facebook sin su consentimiento" (41,3%), Figura 1 y 2.

Los adolescentes varones con inicio sexual temprano, presentan un mayor porcentaje de prácticas de control solo en "Controla tus salidas, horarios o apariencia" (41,6%) y "Revisas su celular, su correo o su Facebook sin su consentimiento" (22,8%), Figura 1 y 2.

## DISCUSIÓN

La edad de inicio de las relaciones sexuales ha disminuido en la última década con menos diferencias según sexo, lo cual manifiesta un cambio en el comportamiento sexual de los adolescentes chilenos<sup>17</sup>, fenómeno similar observado en otros estudios<sup>4, 19,20</sup>. El 10 % de los adolescentes encuestados refiere haber iniciado su actividad sexual antes de los 14 años, a diferencia de un estudio norteamericano que muestra que esto ocurre con una frecuencia cercana al 20%. Esto da cuenta que una proporción de adolescentes ha iniciado la actividad sexual antes de la edad de consentimiento legal establecida en nuestro país, lo que implica un desafío para los profesionales de salud.

Las prácticas sexuales de sexo oral y anal son comunes entre los adolescentes, existiendo mayor asociación en adolescentes con inicio sexual temprano, similar a lo reportado en un estudio internacional<sup>19</sup>. Esto podría relacionarse con un mayor tiempo de exposición desde el inicio de las relaciones sexuales, lo que favorecería la experimentación de un mayor repertorio de prácticas sexuales. En el caso de los adolescentes varones con inicio sexual temprano, presentan más riesgo de tener un mayor número de parejas sexuales en el último año que los hombres con inicio sexual no temprano, diferencia que no fue observada en las adolescentes mujeres. Estos resultados difieren de lo reportado en una revisión sistemática que refiere que las adolescentes con inicio sexual temprano presentan más comportamientos sexuales de riesgo, tales como mayor cantidad de parejas sexuales e infecciones de transmisión sexual, el no uso de anticoncepción, tener

o repetir un embarazo a temprana edad<sup>3</sup>. El usar o no usar un método anticonceptivo no presentó diferencias según la edad de inicio de la actividad sexual; sin embargo, las adolescentes con inicio sexual temprano aumenta casi dos veces el riesgo de un embarazo no planificado, lo que concuerda con otros estudios<sup>3,4,5,6</sup>. Esto hace pensar que si bien las adolescentes que inician relaciones sexuales de forma temprana lo hacen aparentemente usando algún anticonceptivo, estos no serían lo suficientemente efectivos. De acuerdo a la información obtenida desde el sistema público de salud de las adolescentes de 15 años y menos que se encuentran en control por regulación de la fertilidad, la mayoría usa anticonceptivos como píldoras o inyectables combinados, los que comparativamente, fallan más que los anticonceptivos de larga duración como implantes o dispositivos intrauterinos. Este riesgo aumenta cuando el uso del anticonceptivo es inconsistente, conducta que es más frecuente en adolescentes<sup>21</sup>.

La prevalencia de VRP en el grupo total de adolescentes fue de 10,7%, siendo más frecuente la violencia psicológica. Esta prevalencia fue menor a las reportadas en otros estudios, lo cual puede explicarse por las diferencias en la obtención de la información. Por ejemplo, en el presente estudio se consultó por la experiencia de violencia con la pareja actual, mientras que en otros estudios se consultó por VRP en la vida o en los últimos 12 meses<sup>10,11, 12, 16</sup>.

En las mujeres con el inicio sexual temprano existe una fuerte asociación entre la VRP, lo que es coincidente con otros estudios<sup>11, 16, 22</sup>. Sin embargo, de acuerdo a los datos obtenidos en este estudio, no es posible establecer factores causales. Se ha descrito que variables como la baja escolarización y la mayor diferencia de edad con la pareja, es más probable que las adolescentes experimenten victimización física durante el curso de la relación<sup>23</sup>. Asimismo, se ha descrito que las adolescentes más jóvenes pueden interpretar actos violentos de su pareja como un compromiso más profundo con la relación, naturalizando estas prácticas. Esta observación no está clara en el caso de los adolescentes varones<sup>22</sup>.

Las limitaciones de este estudio se relacionan con la obtención de los datos desde una fuente secundaria con objetivos diferentes a los planteados. Por otro lado, contar con una muestra de representación nacional es una fortaleza, ya que permite tener resultados representativos de la población

adolescente chilena, como también visibilizar las diferencias entre los adolescentes según su edad.

## CONCLUSIONES

La VRP y el inicio sexual temprano constituyen un riesgo para la salud física, mental y social, especialmente en adolescentes mujeres, lo que debe alertar a quienes trabajan con adolescentes para la detección e intervención oportuna, considerando que la adolescencia es una etapa del ciclo vital propicia para la prevención de conductas de riesgo que pueden mantenerse en la adultez. Esto hace necesario la implementación de estrategias integrales con enfoque de derechos, género e interculturalidad, y la capacitación de los profesionales de la salud y educación, para promover la salud y bienestar de los y las adolescentes.

## REFERENCIAS

- Aravena A, Alt C, Argote L, Barretto M, Donoso A, Ferreiro J. Sexta Encuesta Nacional de Juventud. Santiago: Instituto Nacional de la Juventud; 2010
- Barreto M, Lobos F, Bustos G, Rojas M, Urzúa M. Octava Encuesta Nacional de Juventud. Santiago: Instituto Nacional de la Juventud; 2015
- Lara L, Abdo C. Mini-Review Age at Time of Initial Sexual Intercourse and Health of Adolescent Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2016; 29, (5): 417–423
- Godeau E, Vignes C, Duclos M, Navarro F, Cayla F, Grandjean H. Factors associated with early sexual initiation: French data from the international survey Health Behaviour in School-aged Children ( HBSC )/ WHO. *Gynecol Obstet Fertil*.2008;36(2):176–82.
- Parkes A, Henderson M. Contraceptive Method at First Sexual Intercourse and Subsequent Pregnancy Risk: Findings from a Secondary Analysis of 16-Year-Old Girls from the RIPPLE and SHARE Studies. *J Adolesc Health*. 2009;44(1):55-63.
- Lee S, Lee H, Kim T, LeeS, Park E. Sexually Transmitted Infections and First Sexual Intercourse Age in Adolescents: The Nationwide Retrospective Cross-Sectional Study. *J Sex Med*. 2015;12(12):2313–23.
- Rodriguez J, Robledo P. Desigualdades y convergencias sociales en materia sexual y reproductiva entre adolescentes en Chile: Novedades de la Encuesta Nacional de Juventud 2009. *Rev. Chilena de Salud Pública*. 2011 15(3):180–92.
- Vasilenko S., Lefkowitz, E., Welsh, D. Is sexual behavior healthy for adolescents? A conceptual framework for research on adolescent sexual behavior and physical, mental, and social health. *New Directions for Child and Adolescent Development*. 2014; 144: 3-19.
- Rodríguez M, Núñez Y. La violencia entre estudiantes preuniversitarios. Un problema social y de salud. *Gac Méd Espirit*.2015;17( 3 ): 203-213.
- Gómez M, Oliva A, Hernando Á. Violencia en relaciones de pareja de jóvenes y adolescentes *Revista Latinoamericana de Psicología*. 2011;46(3):148–59.
- Silverman J, Raj A, Clements K. Dating Violence and Associated Sexual Risk and Pregnancy Among Adolescent Girls in the United States. *Pediatrics*. 2004;114(2):e220-5.
- Yago T, Aznar T. Violencia de pareja hacia las adolescentes y jóvenes atendidas en una consulta de anticoncepción e indicadores de riesgo. *Rev Esp Med Legal*. 2015;41:103-10
- Jessor R. Risk behavior in adolescence: a psychosocial framework for understanding and action. *J Adolesc Heal*. 1991;12(8):597–605.
- Lormand D, Markham C, Peskin M, et al. Dating Violence Among Urban, Minority, Middle School Youth and Associated Sexual Risk Behaviors and Substance Use. *The Journal of school health*. 2013;83(6):415-421.
- Gonzalez-guarda R, Williams J, Cummings A, Prado G. Acculturation, Risk Behaviors and Physical Dating Violence Victimization Among Cuban-American Adolescents. *J Pediatr Nurs*. 2009; 29(6):633–40.

16. Ihongbe T, Cha S, Masho S. Age of Sexual Debut and Physical Dating Violence Victimization : Sex Differences Among US High School Students Age of Sexual Debut and Physical Dating Violence Victimization : Sex Differences . *Journal of School Health*. 2017; 87(3):200-208
17. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2nd Edition; New York: John Wiley & Sons. INC, 2000
18. Aubry M, Barreto M. Acevedo J. Foster B, Lobos F. *Septima Encuesta Nacional de Juventud*. Santiago: Instituto Nacional de la Juventud; 2012
19. Edgardh K. Sexual behaviour and early coitarche in a national sample of 17 year old Swedish girls. *Sexually Transmitted Infections*. 2000;76(2):98-102.
20. González E. M, Montero A., Martínez V. LC. Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Méd Chile*. 2007;135:1261-9.
21. Depto. Epidemiología MINSAL. Ingresos a programa de regulación de fertilidad, según edad, SNSS 2015 (Datos preliminares) [Consultado el 22 de mayo de 2017], disponible en <http://intradeis.minsal.cl/reportesrem/2015/REM05SECCIONC/REM05SECCIONC.aspx>
22. Giordano P, Soto D, Manning W, Longmore M. The Characteristics of Romantic Relationships Associated with Teen Dating Violence. *Social science research*. 2010;39(6):863-874.
23. Caroline A, Grütner L, Berger E, Coelho S, Moretti-pPires R. What we know about men who commit violence against their intimate partners: a systematic review. *Rev Panam Salud Publica*; 2014; 35(4):278-83

**Tabla 1. Prevalencia de variables de Salud Sexual según sexo en adolescentes chilenos (n = 1679)**

Sexo	Salud Sexual					
	Sexo oral %	Sexo anal %	Uso de MAC 1° relación sexual %	Uso de MAC última relación sexual %	Dos o más parejas sexuales en los últimos 12 meses %	Embarazo no planificado %
<b>Total</b>	n: 1650	n: 1625	n: 1625	n: 1610	n: 1581	n: 1679
<b>Si</b>	56,43	31,89	73,97	81,42	37,95	12,33
<b>No</b>	43,57	68,11	26,03	18,58	62,05	87,67
<b>Mujeres</b>	n: 798	n: 790	n: 788	n: 781	n: 775	n: 816
<b>Si</b>	50,79	22,50	71,90	80,46	30,89	15,67
<b>No</b>	49,21	77,50	28,10	19,54	69,11	84,33
<b>Hombres</b>	n: 852	n: 835	n: 837	n: 829	n: 806	n: 863
<b>Si</b>	61,42	40,28	75,81	82,28	44,52	9,33
<b>No</b>	38,58	59,72	24,19	17,72	55,48	90,67

**Tabla 2. Regresión logística múltiple entre Edad de inicio de actividad sexual y variables de Salud Sexual según sexo en adolescentes chilenos (n = 1679)**

Edad de inicio actividad sexual	Salud Sexual					
	Sexo oral n: 1650 OR <sup>a</sup> IC95%	Sexo anal n: 1625 OR <sup>a</sup> IC95%	Uso de MAC 1° relación sexual n: 1625 OR <sup>a</sup> IC95%	Uso de MAC última relación sexual n: 1610 OR <sup>a</sup> IC95%	Dos o más parejas sexuales en los últimos 12 meses % n: 1581 OR <sup>a</sup> IC95%	Embarazo no planificado n: 1679 OR <sup>a</sup> IC95%
<b>Mujeres</b>	n: 798	n: 790	n:788	n: 781	n: 775	n:816
<b>Inicio temprano</b>	2,67 (1,59 – 4,49)*** 1	2,39 (1,42 - 4,02)** 1	1,49 (0,80 – 2,78) 1	1,03 (0,52 – 2,03) 1	1,34 (0,74 – 2,42) 1	1,85 (1,08 – 3,15)* 1
<b>Inicio no temprano</b>						
<b>Hombre</b>	n: 852	n: 835	n: 837	n: 829	n:806	n: 863
<b>Inicio temprano</b>	1,78 (1,04 – 3,05)* 1	1,82 (1,02 – 3,26)* 1	3,33 (1,85 – 6,01)*** 1	1,33 (0,70 – 2,52) 1	5,33 (3,25 – 8,75)*** 1	0,89 (0,46 – 1,72) 1
<b>Inicio no temprano</b>						

OR<sup>a</sup>, Odds ratio ajustado por edad y grupo socioeconómico; IC: Intervalo de confianza. Edad de inicio actividad sexual (1 = Inicio temprano: menor de 15 años, 0 = Inicio no temprano: mayor o igual a 15 años). Sexo oral (0 = No, 1 = Si). Sexo anal (0 = No, 1 = Si).Uso de método anticonceptivo (MAC) 1° relación sexual (0 = Si, 1 = No). Uso de método anticonceptivo (MAC) última relación sexual (0 = Si, 1 = No). N° de parejas sexuales últimos 12 meses (0 = 0 a 1, 1 = 2 y más).

\*p<0,05, \*\*p<0,01 y \*\*\*p<0,001

**Tabla 3. Prevalencia de variables de tipo de violencia en la relación de pareja según sexo en adolescentes chilenos (n= 1.198)**

Sexo	Violencia en la relación de pareja		
	Física %	Psicológica %	Sexual %
<b>Total</b>	n: 1171	n: 1169	n: 1182
<b>Si</b>	3,19	9,57	0,72
<b>No</b>	96,81	90,43	99,28
<b>Mujeres</b>	n: 644	n: 644	n: 647
<b>Mujeres Si</b>	3,48	10,58	0,77
<b>No</b>	96,52	89,42	99,23
<b>Hombres</b>	n: 527	n: 525	n: 535
<b>Hombre Si</b>	2,85	8,36	0,66
<b>No</b>	97,15	91,64	99,34

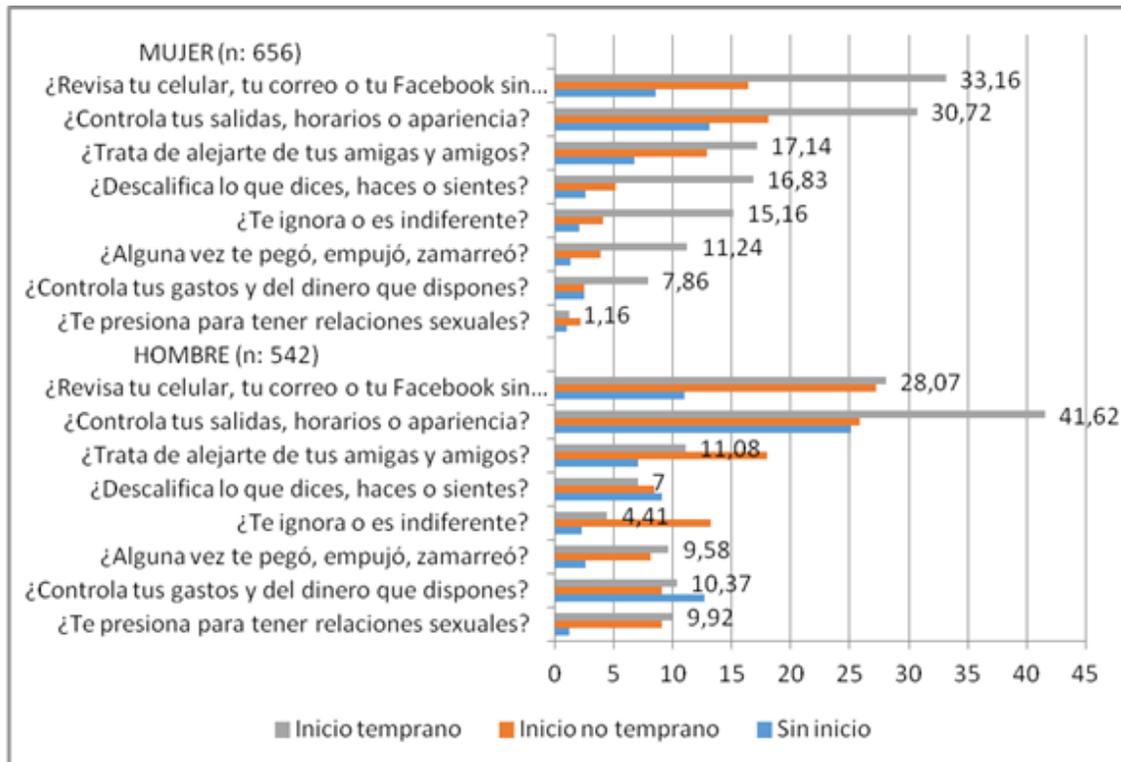
**Tabla 4. Regresión logística múltiple entre Edad de inicio de actividad sexual y tipo de violencia en la relación de pareja según sexo en adolescentes chilenos (n= 1.198)**

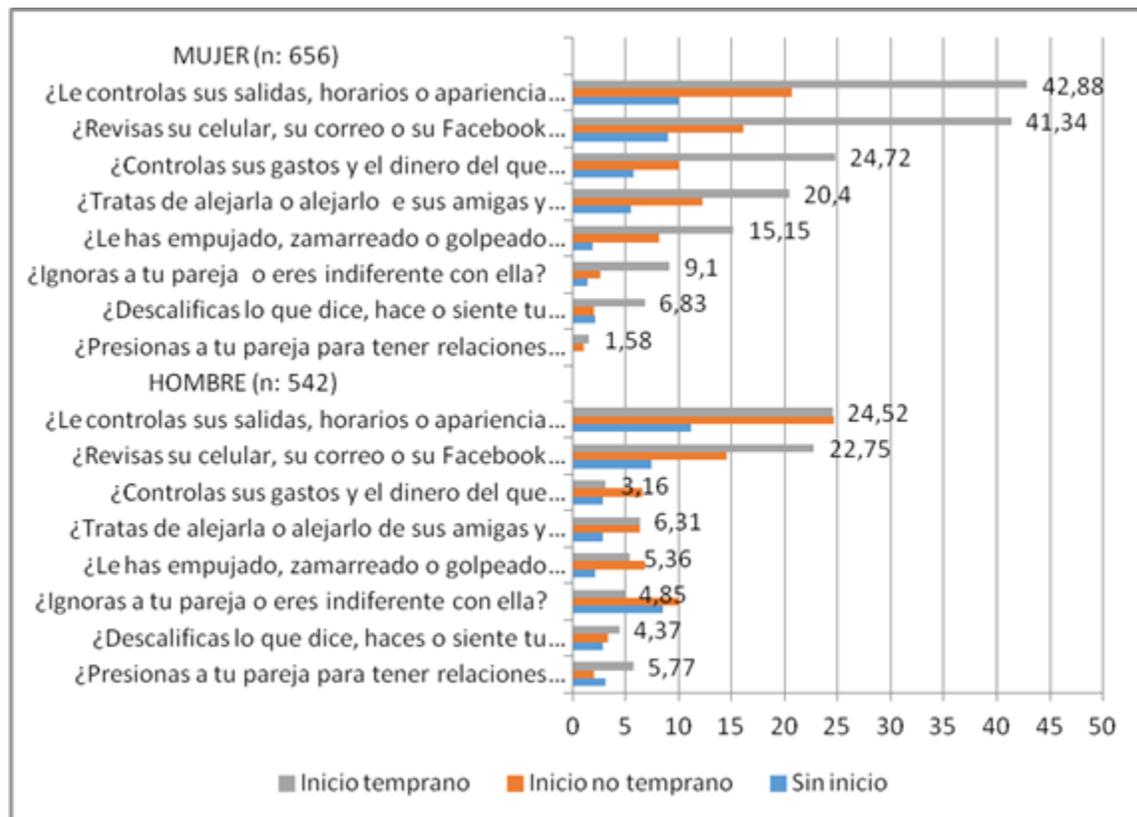
Edad de inicio actividad sexual	Violencia en la relación de pareja		
	Física n: 1135 OR <sup>a</sup> IC95%	Psicológica n: 1169 OR <sup>a</sup> IC95%	Sexual n: 1030 OR <sup>a</sup> IC95%
<b>Mujeres</b>	n: 626	n: 644	n: 629
<b>Inicio temprano</b> <b>Inicio no temprano y sin inicio</b>	6,72 (2,52 – 17,87) <sup>***</sup> 1	8,82 (4,10 – 19,0) <sup>***</sup> 1	3,14 (0,62 – 15,93) 1
<b>Hombre</b>	n: 509	n: 525	n: 401
<b>Inicio temprano</b> <b>Inicio no temprano y sin inicio</b>	1,36 (0,39 – 4,79) 1	1,72 (0,75 – 3,94) 1	--- ---

ORa, Odds ratio ajustado por edad y grupo socioeconómico; IC: Intervalo de confianza. Edad de inicio de actividad sexual (1 = Inicio temprano: menor de 15 años, 0 = Inicio no temprano: mayor o igual a 15 años y sin inicio sexual). Violencia física (0 = No, 1 = Si). Violencia psicológica (0 = No, 1 = Si). Violencia sexual (0 = No, 1 = Si).

\*p<0,05, \*\*p<0,01 y \*\*\*p<0,001

**Figura 1. Prácticas de control y abuso de la pareja, según Edad de inicio de actividad sexual**



**Figura 2. Prácticas de control y abuso hacia la pareja, según Edad de inicio de actividad sexual**

## Artículo de Revisión

# Fatiga postparto: revisión de la literatura

Daniela Andrade Rebolledo, Benjamín Vicente Parada

---

Departamento de Obstetricia, Universidad Autónoma de Chile, Talca, Chile.

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

### RESUMEN

En el postparto surgen una serie de cambios físicos y psicosociales los que convierten esta etapa en un momento de mayor vulnerabilidad a problemas de salud para las mujeres. Uno de estos cambios es en la calidad y cantidad de sueño nocturno, el que trae consigo la fatiga postparto. En todos los estudios, las características propias de la fatiga en el postparto son asociadas a la enfermedad mental, dejando invisibilizada su relación con el bienestar de la mujer durante este periodo. El objetivo de este estudio es realizar una actualización en fatiga relacionada a la salud mental de la mujer durante el periodo postparto. Método: Se revisaron 34 estudios en inglés, publicados en los últimos cinco años, en PubMed y Web of Science. Resultados: Los estudios demuestran que entre 60% a 65% de las mujeres durante el postparto tiene un sueño de corta duración, durmiendo menos de 6 horas, refiriendo la fatiga como uno de los síntomas más serios después del parto. Diversos estudios han confirmado la relación entre fatiga y depresión postparto, incluso algunos destacan la relación bidireccional entre ambas, donde la fatiga predice síntomas depresivos y viceversa. La fatiga, además, se ha relacionado a alteraciones en el funcionamiento diurno de la mujer, peso materno y construcción del vínculo madre-hijo. Conclusión: La presente revisión reafirma la necesidad de profundizar en los efectos de la fatiga postparto en el bienestar materno y de esta forma, realizar intervenciones que potencien la salud mental positiva durante el periodo postparto.

**PALABRAS CLAVE:** fatiga, sueño y periodo postparto.

### ABSTRACT

A series of physical and psychosocial changes arise in the postpartum. This make a moment of great vulnerability for different problems for women. One of these changes is in the quality and quantity of nocturnal sleep, which brings a postpartum fatigue. In all studies, the characteristics of fatigue in the postpartum period are associated with mental illness, and not with women wellbeing during this period. The objective of this study is to have an update on fatigue related to the mental health of women during the postpartum period. Method: We reviewed 34 studies in English, published in the last five years, in PubMed and Web of Science. Results: Studies show that between 60% to 65% of women during postpartum have a short sleep time, they slept less than 6 hours. This show us fatigue as one of the most serious symptoms after childbirth. Several studies have confirmed the relationship between fatigue and postpartum depression, where even some highlight the bidirectional relationship between them, where fatigue predicts depressive symptoms and vice versa. Moreover, fatigue has been related to alterations in the diurnal functioning of the woman, maternal weight and construction of the mother-child bond. Conclusion: This review reaffirms the need to deepen the effects of postpartum fatigue on maternal wellbeing and, in this way, to carry out interventions that promote positive mental health during the postpartum period.

**KEYWORDS:** fatigue, sleep and postpartum period.

---

## INTRODUCCIÓN

El periodo postparto consiste en la etapa donde se producen cambios en el rol de los padres, cambios en las relaciones familiares, alteraciones en la autopercepción y la imagen corporal, entre otras. Estas transiciones, junto con la recuperación física del parto y el trabajo que se requiere para satisfacer las necesidades de un lactante, hacen que el año que sigue al nacimiento de un niño sea un momento de mayor vulnerabilidad a problemas de salud para las mujeres. La evidencia sugiere que, si no se mitigan, los factores estresantes del período postparto pueden llevar a un mayor riesgo de enfermedades físicas y mentales, asociadas a su vez, con un mayor impacto a largo plazo del bienestar de la mujer y su familia.

Con la intención de brindar apoyo y asistencia en el periodo postparto, es que existen derechos legales asociados a la maternidad. Uno de ellos es el descanso posnatal pensado en potenciar el apego y permitir un mejor desarrollo del infante. En Chile, el postnatal consta de 12 semanas de descanso obligatorio y otras 12 semanas completas o 18 semanas a media jornada, en donde pueden traspasar semanas a los padres. A esto, se suman el fuero maternal desde el inicio del embarazo hasta un año después de finalizado el postnatal, el fuero de alimentación hasta los 2 años del hijo, el pago de cuidado del hijo o jardín infantil y cinco días de postnatal del padre, todos derechos irrenunciables de la madre. El escenario internacional tiene aristas distintas, existen países como Estados Unidos, donde no existe el concepto de beneficio maternal para la mujer, sino que ambos padres tienen derecho a 12 semanas no remuneradas para el cuidado de sus hijos. Canadá incluye 6 semanas de descanso postnatal obligatorio y 35 semanas remuneradas que puede ser utilizado por ambos padres. El resto de los países presenta permisos posnatales obligatorios entre 6 a 12 semanas. A excepción de: Bolivia con 30 días, Perú 45 días, Ecuador, Reino Unido, Suecia y Dinamarca 14 días y Irlanda 28 días (1).

A pesar de la legislación en materia de protección a la maternidad, la salud mental de la mujer durante el periodo postparto se ve influenciada por distintos factores dentro de los que se encuentra la fatiga causada por la alteración de la calidad y cantidad de horas de sueño durante el periodo postparto(2). La fatiga se define como un desequilibrio entre la actividad y el descanso que no se puede aliviar con un

solo período de sueño. Otra definición de fatiga es "la conciencia de la disminución de la capacidad para la actividad física y / o mental debido a un desequilibrio en la disponibilidad, utilización y / o restauración de los recursos necesarios para realizar la actividad". Específicamente, la fatiga posparto se define como agotamiento y una sensación de agobio combinado con una disminución de la capacidad mental y física, todo lo cual puede tener un impacto negativo en la salud materno-infantil(3).

La naturaleza del sueño de las mujeres durante el periodo postparto es una disminución en el tiempo de sueño total, que se caracteriza por más horas de vigilia durante la noche y patrones de sueño fragmentados, especialmente durante el primer mes posparto. Los problemas para dormir durante el periodo postparto incluyen una mala calidad y cantidad de sueño y somnolencia durante el día(3).

En todos los estudios, estas características propias de la fatiga en el postparto son asociadas a la enfermedad mental, dejando invisibilizada su relación con el bienestar de la mujer durante este periodo. Es por esto y por las características psicosociales propias de la mujer en la actualidad, que se hace necesario realizar una profundización en relación con la salud mental de las mujeres durante este sensible periodo. La presente revisión tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica de estudios publicados en los últimos cinco años en fatiga durante el periodo postparto asociada al impacto en la salud mental de la mujer.

## MÉTODO

*Estrategia de búsqueda y selección de estudios.* Se realizó una búsqueda en las bases de datos: PubMed e Web of Science, con los términos MeSH: "Fatigue", "Sleep" y "Postpartum Period"; no se utilizaron filtros de idioma, solo se filtraron los últimos cinco años de estudios publicados originales y de texto completo. Se seleccionaron 34 de 253 artículos, aplicando como criterios de inclusión: estudios observacionales analíticos, ensayos clínicos o revisiones sistemáticas que relacionaran las variables fatiga y sueño, en el periodo postparto. El proceso de selección de los estudios consto en una primera instancia, de la exclusión de los estudios duplicados en bases electrónicas, resultando 245 artículos. Luego a través de la revisión de títulos de cada estudio se seleccionaron 60 artículos que incluyeron las variables de estudio, fatiga y sueño, solo en el periodo

postparto, excluyendo 185 estudios que presentaron variables asociadas a: patologías obstétricas (anemia o hemorragia postparto) o comorbilidades, evaluación de programas de intervención en el postparto, estudios realizados en padres, relacionados con actividad física en el embarazo, asociados a trabajo de parto/parto, estrés post traumático y los análisis psicométricos de instrumentos. En la última etapa, a través del análisis de los resúmenes, se seleccionaron 34 artículos excluyendo 26 estudios relacionados con sueño infantil o no asociado a salud mental de la mujer (Fig. 1).

## RESULTADOS

Durante el periodo postparto, una de las necesidades básicas que se ve alterada en la vida de la mujer es el sueño. El 85% de las mujeres refieren tener una "mala calidad del sueño" a las 4 semanas postparto y casi la mitad se cansó persistente y severamente durante las 8 semanas postparto. Por lo anterior, se concluye que el 65% de las mujeres durante el postparto tiene un sueño de corta duración, durmiendo menos de 6 horas (2). En otro estudio el 63.5% de las madres reportaron la fatiga como su síntoma más serio en el segundo día después del parto (4). Un estudio longitudinal, reportó que la fatiga fue más alta al primer mes y disminuyó rápidamente a un nivel bajo al sexto mes, pero el 63% se mantuvo persistente y severamente fatigado al primer y tercer mes (5). La adaptación del sueño y fatiga durante este periodo estuvo influenciada por cinco factores que promovieron u obstaculizaron el avance de las mujeres a lo largo del proceso: síntomas depresivos, apoyo social, trabajo y guardería, estabilidad en las circunstancias sociales y factores estresantes subyacentes.

### Insomnio durante el postparto.

Dørheim SK y cols. (2) concluyeron que el sueño total de las mujeres a las cuatro semanas postparto es de 5.5 horas y a las ocho semanas postparto de 5.4 horas. Un estudio longitudinal sugiere que la prevalencia de insomnio se mantuvo estable en 60% en los primeros dos periodos de tiempo (32 semanas de gestación y 8 semanas postparto) y se mantuvo alta en 41% en el segundo año postparto (6). La duración media del sueño en los tres periodos de tiempo fue de 7 h 16 min, 6 h 31 min y 6 h 52 min, respectivamente según la Escala de insomnio de Bergen (BIS). Otro estudio longitudinal midió el sueño objetivo de mujeres durante el postparto (7). En este

estudio, se recolectaron los datos del sueño objetivo a través de actigrafía de muñeca durante 48 horas al mes postparto, segundo mes y cuarto mes postparto concluyendo que la duración del sueño fue de 335,47 minutos, 301,94 minutos y 372,78 minutos respectivamente, observando un aumento significativo de la duración del sueño al segundo mes y al cuarto mes. La eficiencia del sueño (SE) aumentó significativamente de 1 mes (73.52%) a 2 (86.66%) y 4 meses (89.05%). El despertar después del inicio del sueño disminuyó significativamente de 1 mes (M = 114,64 min) a 2 (M = 40.18 min) y 4 meses (M = 38.36 min) y episodios de vigilia larga disminuyeron significativamente de 1 mes (4.67) a 2 (2.69) y 4 meses (3.12).

### Determinantes de la fatiga en el postparto.

Un estudio en mujeres primíparas durante su estadía hospitalaria (8), concluye que las madres con expectativas negativas acerca la crianza de los hijos y con un estilo de vida irregular, tienden a reportar niveles más altos de fatiga durante la estadía hospitalaria postparto. Diversos estudios (7) (9) confirman también la relación entre fatiga y tipo de parto, ya que aquellas mujeres con parto cesárea tienen más fatiga que aquellas que tienen un parto vía vaginal.

En relación a la edad y la fatiga, se realizó un estudio de cohorte con primíparas para comparar la fatiga, depresión y biomarcadores de estrés (17-cetosteroides urinarios, 17-hidrocorticosteroides urinarios y cromogranina-A salival) en madres mayores de 35 años y jóvenes entre 20 y 29 años; observando que inmediatamente después del parto, las madres mayores tienen puntajes de fatiga e indicadores de estrés bioquímico más bajos que las madres más jóvenes. Sin embargo, al mes después no hubo diferencia entre los grupos. Los cambios en los niveles de biomarcadores urinarios de estrés observados en el grupo de primíparas mayores aumentan al primer mes postparto (7). Giallo y cols en el año 2015, concluyen que puntajes más altos de fatiga a los tres meses postparto también se asociaron significativamente con la edad materna más joven, mayor desventaja socioeconómica, baja autoeficacia para participar en conductas de salud y mala calidad del sueño. La edad materna avanzada y la mala calidad del sueño se asociaron con la estabilidad de la fatiga con el tiempo(10).

Con el objetivo de identificar los factores predictivos de la fatiga postparto, se realizó un estudio longitudinal a mujeres trabajadoras (11). Los datos se

recolectaron a las 12 semanas y 52 semanas postparto, concluyendo que las relaciones y características laborales menos favorables, una salud mental más pobre, estilos pasivos de afrontamiento, problemas para dormir, fatiga durante el embarazo y creencias acerca los cuidados del recién nacido se relacionaron con la fatiga del postparto.

Un estudio longitudinal realizado a madres de bebés de 0 a 6 meses de edad, concluyen que el uso de la televisión y la computadora durante la noche se asocia a periodos más largos sin dormir (12). Por otra parte, el manejo del tiempo y el apoyo familiar destacan como facilitadores de una mayor calidad del sueño postparto. Las madres se mantienen despiertas más horas durante la noche debido a su propia preocupación y ansiedad interna, junto con factores externos que eran en gran parte independientes del sueño de los bebés, incluidos los compromisos laborales, escolares y el entorno familiar(13).

#### **Síntomas depresivos asociados a la fatiga durante el postparto.**

Aunque la fatiga es un síntoma común de los trastornos depresivos, recientes estudios han demostrado que los síntomas depresivos maternos y de fatiga están relacionados; a pesar de que no todas las madres con fatiga presentan depresión postparto y, a la inversa, no todas las madres deprimidas manifiestan fatiga. Esto ha planteado importantes preguntas clínicas sobre la naturaleza de las relaciones de fatiga y síntomas depresivos a lo largo del tiempo, y en particular, sobre el papel de la fatiga en el desarrollo y mantenimiento de la depresión postparto (14) (15)(16) (17)(18). Una revisión sistemática concluyó que la depresión tuvo el mayor efecto en la predicción de fatiga postparto (3).

En mujeres sanas, no deprimidas se identificó una asociación más fuerte entre el estado de ánimo postparto y la percepción subjetiva del sueño que con la calidad y la duración del sueño objetivo (19).

Al relacionar síntomas depresivos y fatiga a lo largo de los primeros cuatro años postparto, se identificó una relación bidireccional entre fatiga y síntomas depresivos, donde la fatiga predijo síntomas depresivos y viceversa (16). Información confirmada en un estudio longitudinal a madres de lactantes entre 3 a 18 meses donde se encontraron correlaciones significativas, controlando la severidad de la depresión, entre el sueño materno más perturbado y las percepciones maternas más negativas de la relación madre-hijo (20).

También se ha evaluado prospectivamente la relación entre los cambios subjetivos en el sueño, los ritmos biológicos y el empeoramiento de los síntomas depresivos desde el embarazo hasta el período postparto en mujeres con y sin trastornos del estado de ánimo. Los análisis de regresión multivariante muestran que los cambios en los ritmos biológicos a lo largo del período perinatal predicen el empeoramiento de los síntomas depresivos en ambos grupos(21). Confirmado también por un estudio longitudinal que concluyó que los cambios en los ritmos diarios subjetivos y la eficiencia objetiva del sueño fueron predictivos de los cambios en los síntomas depresivos durante el período perinatal(22).

Información confirmada en un estudio longitudinal en madres primíparas y sanas que completaron autoinformes diarios de fatiga durante las semanas 2 y 12 postparto y se clasificaron en cada semana según el patrón de fatiga durante el día: rítmica o aleatoria(15). Para esta clasificación se consideraron como patrón rítmico a aquellas mujeres que seguían alguna tendencia de fatiga durante el día, la cual podría ser lineal, cuadrática o cúbica. Una tendencia lineal, se refiere a un aumento de la fatiga durante un día, una tendencia cuadrática da la posibilidad de que la inercia del sueño incremente la fatiga al despertarse y una tendencia cúbica muestra influencias circadianas basadas en una caída a media tarde en el ritmo circadiano que puede aumentar las calificaciones de fatiga en este momento. Las mujeres que no seguían ninguna tendencia de fatiga nombrada anteriormente fueron clasificadas con un patrón de fatiga aleatoria. El estudio concluye que las mujeres con un patrón de fatiga rítmica informaron significativamente menos estrés y más vigor que las mujeres con un patrón de fatiga aleatorio.

Diversos estudios informan una relación entre la interrupción del sueño comunicada subjetivamente en el postparto y el desarrollo de síntomas depresivos en este periodo(23)(24)(25).

Con relación a la evaluación objetiva del sueño, una revisión informó que, a través de la medición por electroencefalograma, el tiempo de sueño durante el primer mes postparto era menor para aquellos con un historial de trastorno afectivo en comparación con quienes no tenían ese historial (26). Al contrario, Park EM y cols. concluyen que no existe relación entre síntomas depresivos y duración del sueño nocturno (18).

Con respecto a la calidad del sueño, este último estudio(18) señala que la fragmentación del sueño, la eficiencia del sueño y el tiempo de vigilia después del

inicio del sueño se correlacionan con los síntomas depresivos durante el postparto. Por lo que concluyen, que el sueño interrumpido puede contribuir al desarrollo de síntomas depresivos en este periodo. Un estudio transversal realizado a las seis semanas postparto informó que el 87.5% de las participantes presentaron una mala calidad del sueño. La calidad del sueño posparto de las mujeres se correlacionó positivamente con los síntomas físicos y el estrés percibido y se correlacionó negativamente con el apoyo social posparto, lo que indica que cuanto menos síntomas, menos estrés y más apoyo social, mejor calidad de sueño en las mujeres postparto (27).

En la relación del sueño y estado de salud percibido durante el periodo postparto, entre los síntomas físicos más frecuentes se encuentra el cansancio o fatiga. La satisfacción con el sueño fue menor a las 4-6 semanas que a las 12-14 semanas después del parto. Por lo tanto, se concluye que el periodo de 4-6 semanas postparto corresponde al más difícil para las madres (4).

Otra variable estudiada tiene relación con la fragmentación del sueño la cual ha mostrado aumento del tercer trimestre hasta los 15 días postparto y aún fue significativamente alta en el a las 10-12 semanas (23). Los hallazgos de este estudio sugieren que el sueño subjetivo está más fuertemente asociado con el estado de ánimo que el sueño objetivo, aunque este último influyó significativamente en los niveles de estrés cuando se experimentaron grandes cambios en el sueño dentro de los primeros 15 días posparto. La conciencia de deterioro en el funcionamiento diurno juega un papel más importante que el sueño nocturno en el estado de ánimo, aunque la somnolencia diurna puede haber sido causada por un sueño nocturno deficiente. Situación confirmada por un estudio que midió los efectos de una sola noche de simulación de sueño postparto en el funcionamiento diurno de mujeres sin hijos, concluyendo que la fragmentación del sueño experimental similar al postparto se asoció a una disminución de la calidad de sueño y estado del ánimo (28).

#### **Consecuencias en el funcionamiento diario.**

Las mujeres con periodos de sueño más estables presentan menos deterioro diurno que aquellas mujeres con periodos variables de sueño (29). La somnolencia se reduce significativamente con el tiempo; sin embargo, durante la semana 18 más del 50% de los participantes todavía experimentan somnolencia diurna excesiva (30).

Un estudio caso-control comparó un grupo de parejas con hijos con un grupo de parejas sin hijos (31). Los resultados mostraron que en comparación con el grupo control, los padres con hijos experimentaron una mayor alteración del sueño, somnolencia y trastornos asociados con la somnolencia. A su vez, durante el postparto las madres obtuvieron más horas de sueño en comparación con los padres, pero el sueño de las madres se vio más perturbado por los despertares y presentaron peor comportamiento neuroconductual que los padres.

En relación a los padres, la mayor participación paterna en el cuidado infantil diurno y nocturno a los 3 meses predice significativamente un sueño consolidado de la madre y de su hijo a los 6 meses, después de controlar la lactancia materna (32).

#### **Consecuencias en el peso materno.**

Las mujeres con síntomas de insomnio persistentes durante el postparto tienen un mayor aumento en el índice de masa corporal en comparación con las mujeres sin síntomas de insomnio (33). Información confirmada en una revisión sistemática donde se encontró una relación significativa entre duración corta del sueño y retención del peso durante el periodo postparto (34).

#### **Consecuencias en la relación madre-hijo.**

La alteración en el sueño de la madre no tan solo puede afectar su salud mental, sino también la relación madre-hijo, ya que el mal ajuste entre el sueño de las madres y el sueño de sus bebés a los 8 meses se asocia a síntomas depresivos a los 15 meses postparto. La depresión materna a su vez se asocia a la seguridad del apego a los 30 meses postparto (35).

### **DISCUSIÓN**

El periodo postparto trae consigo cambios en la vida de la mujer. Uno de estos cambios es la alteración del sueño. La mayoría de las mujeres refiere tener una "mala calidad del sueño" presentando un sueño de corta duración de menos de 6 horas.

La fatiga producida por la alteración en la calidad y cantidad de horas de sueño ha sido ampliamente estudiada en asociación a alteraciones de la salud mental de la mujer durante el periodo postparto. Diversos estudios confirman la relación bidireccional entre fatiga y síntomas depresivos, donde la fatiga

predice síntomas depresivos y viceversa. La fatiga, además, se ha relacionado a alteraciones en el funcionamiento diurno de la mujer, peso materno y construcción del vínculo madre-hijo. Sin embargo, debido a que la prevalencia de depresión postparto fluctúa entre 10% a 20%, debemos considerar que existe un 80% de mujeres que no cursan con un trastorno mental, pero su bienestar se ve afectado de la misma forma por la fatiga en este periodo. Por ello, es de suma relevancia que los profesionales de salud evalúen la fatiga por alteración del sueño en la mujer durante el primer año postparto, para intervenir este frecuente síntoma, debido a las importantes repercusiones en la calidad de vida.

A pesar de lo anterior, la presente revisión demuestra la inexistencia de modelos de intervención validados dirigidos a la fatiga postparto, por lo que urge la necesidad de profundizar en los determinantes de la fatiga y su evolución durante el primer año postparto, para así crear programas de intervención con el objetivo de atenuar las posibles implicancias en la salud mental de las mujeres.

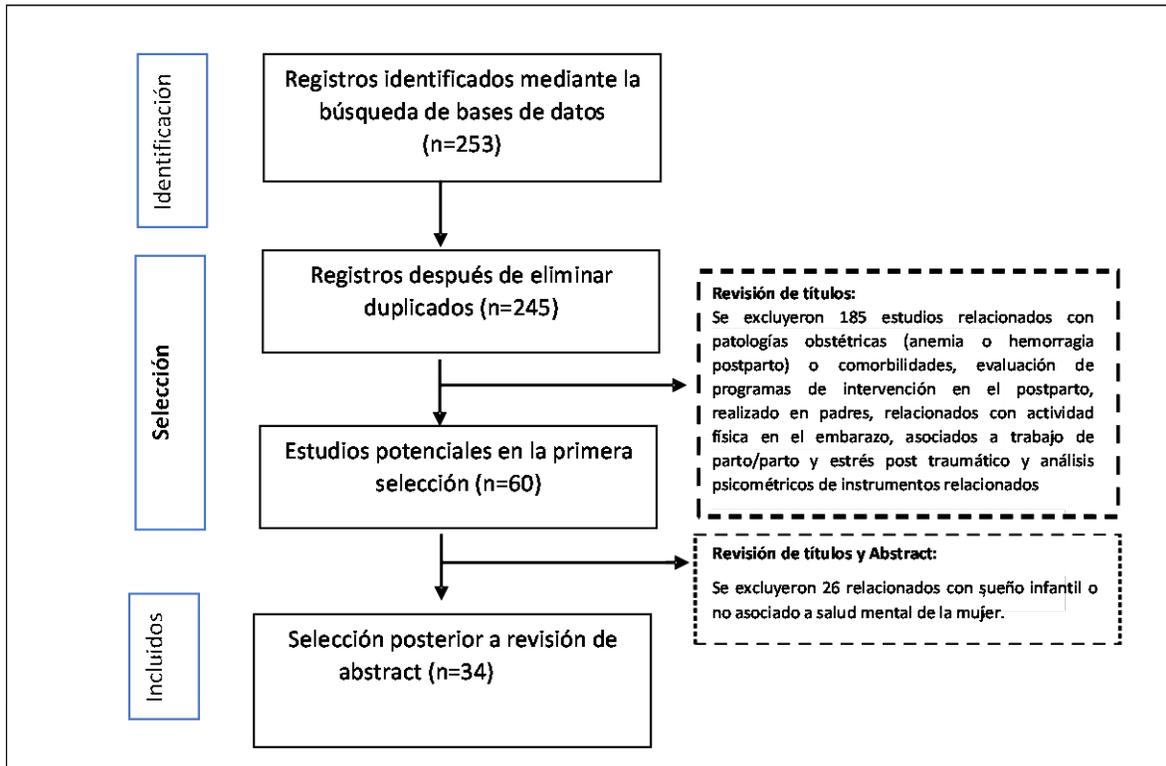
## REFERENCIAS

1. Social Security Superintendence of Chile. Protection to Motherhood in Chile: Evolution of the Parental Leave Policy at Five Years of its Implementation 2011-2016. 2016 [cited 2018 May 3];82. Available from: [https://www.suseso.cl/607/articles19844\\_archivo\\_01.pdf](https://www.suseso.cl/607/articles19844_archivo_01.pdf)
2. Dørheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Can Insomnia in Pregnancy Predict Postpartum Depression? A Longitudinal, Population-Based Study. Mazza M, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Apr 14;9(4):e94674. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0094674>
3. Badr HA, Zauszniewski JA. Meta-analysis of the predictive factors of postpartum fatigue. Appl Nurs Res [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2018 Jan 2];36:122–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0897189716303998?via%3Dihub>
4. Song J-E, Chae HJ, Kim CH. Changes in perceived health status, physical symptoms, and sleep satisfaction of postpartum women over time. Nurs Health Sci [Internet]. 2014 Sep;16(3):335–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nhs.12109>
5. Doering JJ, Sims DA, Miller DD. How Postpartum Women With Depressive Symptoms Manage Sleep Disruption and Fatigue. Res Nurs Heal. 2017;40(2):132–42.
6. Sivertsen B, Hysing M, Dørheim SK, Eberhard-Gran M. Trajectories of maternal sleep problems before and after childbirth: a longitudinal population-based study. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2015;15(1):129. Available from: <http://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-015-0577-1>
7. Mori E, Maehara K, Iwata H, Sakajo A, Tsuchiya M, Ozawa H, et al. Comparing older and younger Japanese primiparae: Fatigue, depression and biomarkers of stress. Int J Nurs Pract. 2015;21(S1):10–20.
8. Maehara K, Mori E, Tsuchiya M, Iwata H, Sakajo A, Tamakoshi K. Factors affecting maternal confidence and satisfaction in older Japanese primiparae during postpartum hospital stay. Int J Nurs Pract [Internet]. 2016 Apr;22 Suppl 1:14–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijn.12435>
9. Lai YL, Hung CH, Stocker J, Chan TF, Liu Y. Postpartum fatigue, baby-care activities, and maternal-infant attachment of vaginal and cesarean births following rooming-in. Appl Nurs Res [Internet]. 2015;28(2):116–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnr.2014.08.002>
10. Giallo R, Seymour M, Dunning M, Cooklin A, Loutzenhiser L, McAuslan P. Factors associated with the course of maternal fatigue across the early postpartum period. J Reprod Infant Psychol [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2018 Jan 3];33(5):528–44. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02646838.2015.1021769>
11. Bakker M, van der Beek AJ, Hendriksen IJM, Bruinvels DJ, van Poppel MNM. Predictive factors of postpartum fatigue: A prospective cohort study among working women. J Psychosom Res

- [Internet]. 2014;77(5):385–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.08.013>
12. Mcbean AL, Montgomery-Downs HE. What are postpartum women doing while the rest of the world is asleep? *J Sleep Res*. 2015;24(3):270–8.
  13. Zambrano DN, Mindell JA, Reyes NR, Hart CN, Herring SJ. “It’s Not All About My Baby’s Sleep”: A Qualitative Study of Factors Influencing Low-Income African American Mothers’ Sleep Quality. *Behav Sleep Med* [Internet]. 2016 Sep 2 [cited 2018 Jan 3];14(5):489–500. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15402002.2015.1028063>
  14. Giallo R, Seymour M, Dunning M, Cooklin A, Loutzenhiser L, McAuslan P. Factors associated with the course of maternal fatigue across the early postpartum period. *J Reprod Infant Psychol* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2018 Jan 2];33(5):528–44. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02646838.2015.1021769>
  15. McBean AL, Montgomery-Downs HE. Diurnal Fatigue Patterns, Sleep Timing, and Mental Health Outcomes Among Healthy Postpartum Women. *Biol Res Nurs* [Internet]. 2015;17(1):29–39. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1099800414528278>
  16. Giallo R, Gartland D, Woolhouse H, Brown S. Differentiating maternal fatigue and depressive symptoms at six months and four years post partum: Considerations for assessment, diagnosis and intervention. *Midwifery* [Internet]. 2015;31(2):316–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.midw.2014.09.005>
  17. Bhati S, Richards K. A Systematic Review of the Relationship Between Postpartum Sleep Disturbance and Postpartum Depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2018 Jan 3];44(3):350–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0884217515318001?via%3Dihub>
  18. Park EM, Meltzer-Brody S, Stickgold R. Poor sleep maintenance and subjective sleep quality are associated with postpartum maternal depression symptom severity. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2013 Dec 4;16(6):539–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00737-013-0356-9>
  19. Coo Calcagni S, Bei B, Milgrom J, Trinder J. The Relationship Between Sleep and Mood in First-Time and Experienced Mothers. *Behav Sleep Med* [Internet]. 2012 Jun 25;10(3):167–79. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15402002.2012.668147>
  20. Tikotzky L. Postpartum Maternal Sleep, Maternal Depressive Symptoms and Self-Perceived Mother–Infant Emotional Relationship. *Behav Sleep Med*. 2016;14(1):5–22.
  21. Krawczak EM, Minuzzi L, Simpson W, Hidalgo MP, Frey BN. Sleep, daily activity rhythms and postpartum mood: A longitudinal study across the perinatal period. *Chronobiol Int* [Internet]. 2016 Aug 8 [cited 2018 Jan 3];33(7):791–801. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2016.1167077>
  22. Krawczak EM, Minuzzi L, Hidalgo MP, Frey BN. Do changes in subjective sleep and biological rhythms predict worsening in postpartum depressive symptoms? A prospective study across the perinatal period. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2016 Aug 26 [cited 2018 Jan 2];19(4):591–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00737-016-0612-x>
  23. Bei B, Coo S, Trinder J. Sleep and mood during pregnancy and the postpartum period. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2015;10(1):25–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.011>
  24. Comasco E, Gulinello M, Hellgren C, Skalkidou A, Sylven S, Sundström-Poromaa I. Sleep duration, depression, and oxytocinergic genotype influence prepulse inhibition of the startle reflex in postpartum women. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016;26(4):767–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.002>

25. Okun ML. Disturbed Sleep and Postpartum Depression. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2016;18(7):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-016-0705-2>
26. Lawson A, Murphy KE, Sloan E, Uleryk E, Dalfen A. The relationship between sleep and postpartum mental disorders: A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2015 May;176:65–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.017>
27. Ko S-H, Chen C-H, Wang H-H, Su Y. Postpartum Women's Sleep Quality and Its Predictors in Taiwan. *J Nurs Scholarsh* [Internet]. 2014 Mar;46(2):74–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jnu.12053>
28. McBean AL, Kinsey SG, Montgomery-Downs HE. Effects of a single night of postpartum sleep on childless women's daytime functioning. *Physiol Behav* [Internet]. 2016;156:137–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.014>
29. McBean AL, Montgomery-Downs HE. Timing and variability of postpartum sleep in relation to daytime performance. *Physiol Behav* [Internet]. 2013;122:134–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.09.003>
30. Filtness AJ, MacKenzie J, Armstrong K. Longitudinal change in sleep and daytime sleepiness in postpartum women. *PLoS One*. 2014;9(7).
31. Deaton A. Income, Health, and Well-Being around the World: Evidence from the Gallup World Poll. *J Econ Perspect* [Internet]. 2013 Mar;22(2):53–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436768>
32. Tikotzky L, Sadeh A, Volkovich E, Manber R, Meiri G, Shahar G. VII. Infant sleep development from 3 to 6 months postpartum: Links with maternal sleep and paternal involvement. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2015;80(1):107–24.
33. Rognum K, Sivertsen B, Eberhard-Gran M. Self-reported short sleep duration and insomnia symptoms as predictors of post-pregnancy weight change: Results from a cohort study. *Women's Heal* [Internet]. 2016;12(5):465–74. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745505716668871>
34. Xiao RS, Kroll-Desrosiers AR, Goldberg RJ, Pagoto SL, Person SD, Waring ME. The impact of sleep, stress, and depression on postpartum weight retention: a systematic review. *J Psychosom Res* [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Jan 3];77(5):351–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25306538>
35. Newland RP, Parade SH, Dickstein S, Seifer R. Goodness of fit between prenatal maternal sleep and infant sleep: Associations with maternal depression and attachment security. *Infant Behav Dev* [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Jan 3];44:179–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27448324>

**Figura 1. Detalle selección de estudios para revisión**



## Artículo de Revisión

# Diagnóstico y manejo de la restricción del crecimiento intrauterino en fetos de gestantes provenientes de zonas endémicas para la malaria.

<sup>1</sup>Hernán Jaramillo Calderón, <sup>2</sup>Erika F. Garrido Zea.

<sup>1</sup> Interno de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud Uniremington.

<sup>2</sup> MB, MSc Biología, docente investigador Grupo de Investigaciones Biomédicas.

### RESUMEN

**Introducción:** La malaria es una enfermedad infecciosa tropical de gran impacto epidemiológico a nivel mundial; las poblaciones con mayor susceptibilidad de padecerla son los niños menores de 5 años y las gestantes, en quienes, se puede no solo comprometer la salud de la madre sino también la del producto y su desarrollo, pudiendo ocurrir diferentes desenlaces adversos entre ellos la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), incrementando sustancialmente las tasas de mortalidad materna y perinatal. Es importante establecer un diagnóstico preciso y oportuno de la RCIU en fetos de gestantes que padecen de malaria, con el fin de llevar a cabo un enfoque de seguimiento y de manejo que puedan disminuir las complicaciones asociadas a la enfermedad. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de Cochrane y PubMed, libros de la especialidad y consensos de sociedades científicas, relativos a los términos de: malaria during pregnancy, intrauterine growth restriction y malaria and fetal growth restriction. Se seleccionaron finalmente 42 artículos para análisis completo y crítico, que justificara la elaboración de esta revisión. **Conclusión:** esta revisión aporta elementos para establecer un alto grado de sospecha diagnóstica de malaria durante el embarazo en zonas endémicas para la malaria; además revela la necesidad de implementar protocolos de manejo específico ante la RCIU según sea la etiología; ya que estas medidas impactaran positivamente en los resultados adversos de la enfermedad, sin olvidar que lo primordial es proteger plenamente a las mujeres contra la malaria desde el comienzo del embarazo hasta el parto.

**PALABRAS CLAVE:** Malaria durante el embarazo, malaria gestacional, malaria placentaria, restricción del crecimiento intrauterino.

### INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad infecciosa tropical, causada por un protozoo intracelular del género *Plasmodium spp.* y transmitida al ser humano por un mosquito hembra del género *Anopheles*<sup>1</sup>, se estima alrededor de 212 millones de casos anuales alrededor del mundo y aproximadamente 429 mil muertes por esta

causa<sup>2</sup>. Esta enfermedad es endémica en gran parte del mundo subdesarrollado y en especial en regiones localizadas por debajo de los 1600 metros

sobre el nivel del mar; entre las áreas más afectadas en orden de frecuencia, se encuentran, África subsahariana, Asia, Oceanía y América del sur<sup>3</sup>.

En la actualidad se conocen 5 especies de *Plasmodium* que afectan al ser humano estas son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*<sup>4</sup>, siendo *P. falciparum* la especie de mayor importancia en cuestión de morbi-mortalidad y aunque se encuentra en todos los continentes, es más prevalente en África subsahariana, seguido del *P.*

vívax, responsable del mayor número de casos en América latina<sup>5, 6</sup>.

La transmisión del *Plasmodium spp.* se puede dar por 3 vías: vectorial, inoculación directa y por transmisión vertical<sup>7</sup>; la transmisión vectorial se da por la picadura del mosquito hembra *Anopheles*, el cual transmite esporozoitos, que corresponden a la forma infectante del parásito para el ser humano; la transmisión por inoculación directa se da por transfusión sanguínea, y la transmisión vertical, es cuando la gestante infectada se lo transmite al producto en gestación (malaria congénita)<sup>8</sup>. Los estudios de incidencia de la malaria congénita en América son casi nulos; un estudio realizado por Carmona y colaboradores mostró que la incidencia de malaria congénita en Colombia es de alrededor de un 2.7% y su pronóstico es favorable, al no evidenciarse ninguna caso de muerte neonatal por malaria<sup>9</sup>; sin embargo, es un problema que necesita mayor exploración y estudio.

El periodo de incubación de la malaria en general abarca un tiempo que va desde 10 a 14 días y cuando la enfermedad se transmite por transfusión sanguínea, el periodo de incubación puede llegar a ser de 48-72 horas<sup>3</sup>.

Los niños menores de 5 años y las mujeres embarazadas, son los grupos con mayor susceptibilidad de padecer malaria, específicamente en este último grupo por particularidades inmunológicas, pudiendo comprometer no solamente la salud materna sino también la del producto en gestación y su desarrollo<sup>2</sup>.

### Definiciones

La malaria durante el embarazo comprende dos entidades: malaria gestacional y malaria placentaria<sup>10</sup>. La malaria gestacional es la presencia del *Plasmodium spp.* en sangre periférica materna, acompañada de síntomas como fiebre, sudoración y escalofríos<sup>11</sup>; la malaria placentaria consiste en la presencia del parásito en la placenta o depósitos de pigmento malárico en los macrófagos placentarios<sup>12</sup>. La malaria durante el embarazo comprende un espectro de presentaciones clínicas a saber: presencia de parásitos en la placenta sin parasitemia periférica materna; parasitemia en sangre periférica materna sin infección placentaria; parasitemia positiva tanto en sangre periférica de la embarazada como en la placenta y finalmente, gestantes con parásitos en sangre periférica y/o en la placenta, pero asintomáticas<sup>13</sup>; en la figura 1 se

muestra dicho espectro de posibilidades de presentación de la malaria durante el embarazo. Lo anterior representa un reto diagnóstico, particularmente en la malaria placentaria sin parasitemia periférica, por la falta de técnicas adecuadas para su diagnóstico preparto y en el caso de las gestantes asintomáticas con parasitemia en sangre periférica, debido a la falta de sospecha clínica y un adecuado interrogatorio epidemiológico acerca de las zonas de transmisión de la malaria con las que la materna tuvo contacto en algún momento de la gestación<sup>14</sup>.

### Zonas de transmisión para la malaria

Las zonas de transmisión de la malaria se dividen en estables e inestables; las áreas de transmisión estable, son regiones de alta endemicidad caracterizadas por una mínima fluctuación de casos a lo largo del año y alta prevalencia de la enfermedad<sup>15</sup>; en dichas regiones, a pesar de presentar altos porcentajes de parasitemia, la población desarrolla una forma asintomática de la enfermedad debido a que la exposición permanente al parásito, confiere una inmunidad efectiva ante la patología<sup>16</sup>; por el contrario, las áreas de transmisión inestable son aquellas regiones donde la exposición se caracteriza por un incremento estacional, de manera que el número de casos es muy variable de año en año<sup>17</sup>; por lo tanto, la escasa exposición ante el parásito, impide la construcción de patrones inmunitarios efectivos ante la malaria; de esta forma, los pacientes desarrollan las formas sintomáticas y severas de la enfermedad, principalmente en las gestantes, en gran medida debido a la inmunomodulación propia del embarazo<sup>18</sup>.

La tasa de incidencia de malaria en Colombia ha sido fluctuante en los últimos 60 años, con promedios de 80.000 a 120.000 casos anuales, aportando el 10% de los casos de paludismo en la región americana y ocupando el 4to lugar en este continente, después de países como Venezuela 30%, Brasil 24% y Perú 19%, según datos de la OMS para el año 2016<sup>2</sup>.

### Mecanismos inmunitarios durante el embarazo

Independientemente de la endemicidad de la zona, durante el embarazo incrementa la susceptibilidad para las enfermedades infecciosas<sup>19</sup>, esto se debe gracias a la atenuación inmunológica que ocurre en el embarazo, influenciado a su vez por la elevación de las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona), para mantener el normal desarrollo de la gestación hasta el término de esta<sup>20</sup>.

Esta adaptación inmunológica consiste en desviar el equilibrio fisiológico entre las citoquinas TH1/TH2, para aumentar la actividad TH2, que es mediada por citoquinas anti-inflamatorias, modulando la actividad inmune en la placenta<sup>10</sup> con el fin de garantizar el sano desarrollo fetal y evitar el rechazo del mismo antes del término de la gestación; por el contrario, el incremento de la actividad de las citoquinas TH1 de naturaleza pro-inflamatoria se relacionan con una gestación no viable<sup>21</sup>. Las citoquinas TH2 que participan en el proceso antiinflamatorio son las interleuquinas (IL-4, IL-5, IL-10), que inhiben la vía de las citoquinas (proinflamatorias) TH1 como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (INF- $\gamma$ ), IL-1, IL-2 e IL-6<sup>20</sup>; además, el aumento de los niveles de cortisol durante el embarazo que, principalmente en las primigestantes, se encarga de suprimir la respuesta inmune mediada por células TH1<sup>16</sup>.

### **Malaria y paridad**

En un estudio realizado en Gambia por McGregor y colaboradores<sup>22</sup>, se observó que el primer embarazo representa mayor susceptibilidad de desarrollar la enfermedad malárica cuando se compara con el segundo embarazo; y este a su vez, cuando se compara con el tercer embarazo<sup>23</sup>; es decir, que a mayor grado de paridad menor será la incidencia de la enfermedad; debido a que la placenta de la primigestante tiene una insuficiente exposición contra el *Plasmodium spp.* y por ende no desarrolla una inmunidad efectiva en comparación con las multigestantes<sup>24</sup>, además, la concentración de hormonas sexuales y el cortisol, tienden a disminuir a medida que aumenta la paridad<sup>10,19,18</sup>

### **Fisiopatología de malaria placentaria**

Los eritrocitos infectados por *Plasmodium spp.*, expresan un antígeno variante en su membrana, denominado -Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1- (PfEMP1)<sup>25</sup>, que facilita la adhesión de las células infectadas a receptores de condroitín sulfato A (CSA), presentes en la placenta<sup>26</sup>; esta unión facilita el ingreso y secuestro del patógeno en el espacio intervelloso<sup>27</sup>, allí se desencadena una respuesta inmune pro-inflamatoria, mediada inicialmente por la liberación de TNF- $\alpha$  por parte de las células natural killer uterinas (NKu), que tiene un efecto quimioatrayente sobre monocitos y macrófagos para amplificar la respuesta inmunitaria TH1, en un intento por defender el contexto placentario contra la infección<sup>19</sup>.

Esta cadena de eventos, se asocia a cambios histopatológicos en la barrera feto-placentaria, evidenciándose: depósitos de fibrina en el espacio intervelloso, pérdida parcial de las vellosidades coriónicas, engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto y daño endotelial<sup>10</sup>; dichos cambios dificultan el aporte de oxígeno y nutrientes para el feto<sup>28</sup>, generando efectos adversos en el dúo madre-hijo, como: aborto, parto prematuro, anemia gestacional, pre-eclampsia, hemorragia post-parto, RCIU, BPN, malaria congénita, muerte materna y perinatal<sup>10,14,29</sup>.

Los depósitos de fibrina en el espacio intervelloso, se relacionan con isquemia y necrosis del sincitiotrofoblasto (ST)<sup>10</sup>, entre las funciones de este, se destacan la vasculo-génesis y la angiogénesis; procesos esenciales para la creación y el mantenimiento del flujo sanguíneo utero-placentario y, por lo tanto, influyen en el intercambio de oxígeno entre la madre y el feto<sup>11</sup>. Debido al daño del ST, en la placenta infectada se origina una insuficiencia vascular en la interfase materno-fetal<sup>28</sup>; este fenómeno explica la RCIU<sup>30</sup>.

### **Tratamiento de malaria gestacional**

Las gestantes con diagnóstico positivo para la infección por malaria, son un grupo de alto riesgo, por lo tanto, deben ser objeto de atención y seguimiento médico-especializado durante todo el embarazo<sup>3</sup>; cabe resaltar que el tratamiento anti-malárico en la gestante, reduce la progresión de la enfermedad hacia la severidad y en caso de malaria severa disminuye la probabilidad de muerte, por lo tanto se aconseja tratar a todas las maternas que presenten un test de gota gruesa positiva en sangre periférica<sup>31</sup>. Por otro lado, en un estudio prospectivo longitudinal realizado por Valérie Briand y colaboradores<sup>30</sup>, demostró, que en fetos con RCIU de gestantes infectadas por malaria, independientemente de la edad gestacional, el tratamiento con fármacos anti-maláricos, no generó beneficio en el curso del crecimiento fetal<sup>30,34</sup>.

El objetivo del tratamiento en las gestantes depende de la zona de transmisión para la malaria; en áreas de transmisión estable como por ejemplo África, el objetivo es la supresión de signos y síntomas (curación clínica) y en áreas de baja transmisión como latino-América, el objetivo del tratamiento debe ser supresión de signos y síntomas más la eliminación del parásito en sangre materna (curación radical) ya que rara vez se consigue la curación clínica si los parásitos no son eliminados<sup>31</sup>.

Particularmente, en el caso de malaria complicada, la finalidad del tratamiento es salvar la vida de la madre; por lo tanto, se debe administrar el tratamiento de elección indiscriminadamente del trimestre de gestación y de los efectos adversos de los medicamentos, ya que estas medidas van encaminadas a disminuir la mortalidad materna<sup>10</sup>.

En la tabla 3 se encuentran los principales esquemas de tratamiento de malaria gestacional recomendados por la OMS en áreas de baja transmisión.

Para la administración del tratamiento, se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

1. Si la malaria es o no complicada (ver tabla 2).
2. Identificar la especie de *Plasmodium*.
3. Edad gestacional, para evitar fármacos con mayor teratogenicidad en el periodo de organogénesis (primer trimestre)
4. Tolerancia del paciente para la vía oral.

Una vez que se ha brindado el manejo oportuno y adecuado a la materna con malaria, también, se debe mantener la vigilancia sobre las diferentes consecuencias de la malaria durante la gestación, como es el caso de la RCIU<sup>14,28,32</sup>

#### Restricción del crecimiento intrauterino

La etiología del RCIU es constituida por un amplio espectro de condiciones maternas, fetales y placentarias<sup>32</sup>, por ende, es difícil atribuirlo a una entidad en particular. Es importante resaltar el componente infeccioso, ya que es responsable alrededor del 5 al 10% de los casos de RCIU y, se debe principalmente a infecciones por virus y por protozoos, como el *Plasmodium spp.*, entre otros<sup>33</sup>.

El crecimiento fetal puede valorarse por medio de métodos ecográficos obstétricos estandarizados y ampliamente reconocidos, como es el caso de la fórmula y la curva de Hadlock 4<sup>35</sup>, basada en la medición del perímetro cefálico, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur fetal<sup>36</sup>; que complementada con las curvas de peso fetal expresados en percentiles para la edad gestacional, son las de mayor utilidad y recomendación a nivel internacional para evaluar el desarrollo fetal<sup>32</sup>; la ecografía, debe solicitarse en el primer y segundo trimestre de gestación por protocolo, o en su defecto al tercer trimestre en caso de ser necesario<sup>35,37</sup>.

La RCIU se define como una alteración en la cual el feto no alcanza toda su potencialidad de crecimiento establecido genéticamente<sup>33</sup>; esto, se establece objetivamente con un resultado menor del percentil 10 (<P10) en la ecografía obstétrica, y la evidencia de alteraciones en la circulación materno-fetal, a través de la ecografía Doppler<sup>35</sup>; por otro lado, un percentil menor de 3 (<P3) hace el diagnóstico de RCIU por sí solo<sup>38</sup>; en este caso, al diagnosticar la patología, el objetivo está entonces en clasificar la severidad del compromiso hipóxico del producto, por medio de la ecografía Doppler, como se especifica en la figura 1, permitiendo además, establecer el manejo indicado<sup>33</sup>.

La ecografía Doppler se encarga de establecer la velocidad del flujo sanguíneo en diferentes lechos vasculares mediante la valoración de arterias fetales y maternas<sup>39</sup>, de forma breve se mencionará los parámetros que mide la ecografía Doppler y el manejo sugerido en la tabla 4, ya que a partir de estas mediciones, es posible establecer una clasificación que habla de gravedad y que permita instaurar la conducta más adecuada<sup>40</sup>, teniendo en cuenta que en última medida, el parto es el tratamiento fundamental ante cualquier tipo de RCIU (Tipo 1 al 4)<sup>41</sup>; el momento del parto depende de la severidad del compromiso fetal siendo, en el mejor de los casos sobre la semana 37 de gestación por vía vaginal y en el peor de los casos, cesárea sobre la semana 26; dichas medidas, están encaminadas a evitar la muerte fetal intrauterina y complicaciones de la salud de la madre<sup>42</sup>.

El perfil biofísico también es un método ecográfico que determina el bienestar fetal en un embarazo de alto riesgo<sup>33</sup>; dentro de sus parámetros hay una combinación de marcadores agudos y crónicos, que al estar alterados indican la presencia de estrés fetal; según el grado de estrés y su cronicidad, se justifica entonces la inducción del parto, con el fin de evitar la muerte fetal intrauterina<sup>43</sup>.

Entre los marcadores que indican estrés fetal agudo se encuentran: movimientos fetales corporales, movimientos respiratorios, tono fetal y reactividad fetal, por el contrario, la medición del volumen del líquido amniótico es el único marcador de cronicidad<sup>44</sup>.

Algunos autores recomiendan precisar la edad gestacional al momento de realizar el diagnóstico de RCIU, con el fin de clasificar la enfermedad según su

cronicidad, en temprana (<32 semanas) o tardía ( $\geq$  32 semanas)<sup>37,42</sup>.

La RCIU temprana se asocia con alteraciones en la implantación, lo que conlleva a una elevada hipoxia fetal, requiriendo de una importante adaptación cardiovascular por parte del producto en gestación<sup>32</sup>; por el contrario la RCIU tardía, presenta ligeras deficiencias en la placentación, esto genera bajos niveles de hipoxia, requiriendo de una mínima adaptación cardiovascular por parte del feto<sup>37</sup>; en la figura 2 se evidencia con más detalle estas características y diferencias; cabe resaltar que la tasa de mortalidad perinatal en los recién nacidos con RCIU es más alta que la de los neonatos de peso adecuado para la edad gestacional, y a su vez, dicha tasa incrementa cuando el diagnóstico de RCIU es temprano<sup>42</sup>.

### Consecuencias de la RCIU

Las consecuencias de padecer RCIU, independientemente de su etiología, se pueden presentar en el periodo fetal y/neonatal<sup>35</sup>. Durante el periodo fetal son: muerte intrauterina, asfixia perinatal, prematuridad, BPN, infección congénita (en caso de etiología infecciosa) y hemorragia postparto<sup>42</sup>. Las consecuencias en el periodo neonatal son: hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia, enterocolitis necrotizante y enfermedad de la membrana hialina<sup>42</sup>.

Recientemente se ha descrito la presencia de alteraciones cardiovasculares y neurológicas una vez se ha superado la etapa neonatal e incluso en la vida adulta, la hipertensión, diabetes y síndrome metabólico son los problemas cardiovasculares asociados a la RCIU; por otro lado, los trastornos neurológicos se han relacionado con un menor coeficiente intelectual, pobre rendimiento académico y problemas de comportamiento<sup>26,36</sup>. Se resalta que su pronóstico neurológico es peor mientras más temprano se haga el diagnóstico prenatal de RCIU y cuando se evidencia disminución o ausencia del flujo al final de la diástole en el Doppler de arteria umbilical<sup>40</sup>.

### CONCLUSIÓN

Ante la ausencia de síntomas clásicos de malaria durante el embarazo, hallazgos como : la exposición epidemiológica a zonas de alto riesgo para la transmisión del paludismo y la RCIU durante la gestación; permiten establecer un alto grado de sospecha diagnóstica, en este caso, la conducta más

apropiada es solicitar una gota gruesa en sangre periférica y ordenar el estudio histopatológico de la placenta post-parto, para realizar un diagnóstico de malaria placentaria y manejo oportuno del BPN; aunque el estudio post-parto de la placenta es un método inefectivo para impactar en el curso de la enfermedad, es de gran utilidad para realizar el diagnóstico certero y contribuir a la vigilancia epidemiológica en dichas zonas y manejo del recién nacido.

En la actualidad son pocos los estudios sobre el manejo obstétrico de la RCIU asociado a malaria durante el embarazo; en el contexto de RCIU se recomienda una conducta obstétrica expectante acompañado de una estrecha vigilancia por medio de la ecografía Doppler y el perfil biofísico, teniendo en cuenta, que se debe desembarazar entre la semana 26 y 37 según sea la severidad del RCIU o urgentemente en caso de estrés fetal, dichas medidas van encaminadas a evitar la muerte fetal intrauterina y complicaciones en la salud materna; por otro lado cabe resaltar que el tratamiento anti-malárico en la gestante, reduce la progresión de la enfermedad hacia la severidad y en caso de malaria severa disminuye la probabilidad de muerte, por lo tanto se aconseja tratar a todas las maternas que presenten un test de gota gruesa positiva en sangre periférica; sin olvidar que lo primordial en el contexto de malaria, es proteger plenamente a las mujeres contra el *Plasmodium spp.*, desde el comienzo del embarazo hasta el parto.

Estos hallazgos revelan la necesidad establecer un protocolo de manejo específico ante la RCIU según sea la etiología, con el fin de impactar positivamente en los resultados adversos en el dúo madre-hijo.

### REFERENCIAS

1. Du MA, Preg R, Cy NAN, et al. The placenta and malaria. Trop Med. 1997;91(7):803-810.
2. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre el Paludismo 2015. 2016:32. doi:10.4135/9781452276151.n221.
3. Maldonado J, Maldonado Miranda ML, Villa Clavijo M del P. Malaria: Memorias ©. Malar Memorias. 2013:1-53. [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/memorias\\_malaria.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/memorias_malaria.pdf).

4. Carter KH, Singh P, Mujica OJ, et al. Malaria in the Americas: Trends from 1959 to 2011. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(2):302-316. doi:10.4269/ajtmh.14-0368.
5. McGready R, Davison BB, Stepniewska K, et al. The effects of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(4):398-407. doi:10.4269/ajtmh.14-0368.
6. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, et al. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature.* 2015;526(7572):207-211. doi:10.1038/nature15535.
7. Durnez L, Mao S, Denis L, Roelants P, Sochantha T, Coosemans M. Outdoor malaria transmission in forest villages in Cambodia. *Malar J.* 2013;12:1-14. doi:10.1186/1475-2875-12-329.
8. Rial M, Checa M., Genovés J, Carreras R. Malaria y embarazo: fisiopatología y manejo. *Ginecol y Obstet Clínica.* 2009;10(3):157-164. [http://www.researchgate.net/publication/242191800\\_Malaria\\_y\\_embarazo\\_fisiopatologa\\_y\\_manejo/file/60b7d52a04b4d2184f.pdf](http://www.researchgate.net/publication/242191800_Malaria_y_embarazo_fisiopatologa_y_manejo/file/60b7d52a04b4d2184f.pdf).
9. Carmona-Fonseca J, Maestre-B A. Incidencia de las malarías gestacional, congénita y placentaria en Urabá (Antioquia, Colombia), 2005-2007. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(1):19-33. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-69549138563&partnerID=tZ0tx3y1>.
10. Fried michal duffy p. Malaria during Pregnancy. *Nlational Inst Malar Res.* 2017:1-2. doi:10.1101/cshperspect.a025551.
11. Purizaca-Benites M. Malaria gestacional. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2010;56(7):193-201.
12. BJ B. The risks and severity of Malaria in pregnant women. *Geneva World Heal Organ.* 1991;1:1-33.
13. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, et al. The Sick Placenta—The Role of Malaria. *Placenta.* 2004;25(5):359-378. doi:10.1016/j.placenta.2003.10.019.
14. Carmona-Fonseca J, Agudelo OM, Arango EM. Asymptomatic plasmodial infection in Colombian pregnant women. *Acta Trop.* 2017;172:97-101. doi:10.1016/j.actatropica.2017.04.030.
15. Bardají A, Martínez-Espinosa FE, Arévalo-Herrera M, et al. Burden and impact of *Plasmodium vivax* in pregnancy: A multi-centre prospective observational study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(6):1-22. doi:10.1371/journal.pntd.0005606.
16. Umbers AJ, Aitken EH, Rogerson SJ. Malaria in pregnancy: Small babies, big problem. *Trends Parasitol.* 2011;27(4):168-175. doi:10.1016/j.pt.2011.01.007.
17. Pehrson C, Salanti A, Theander TG, Nielsen MA. Pre-clinical and clinical development of the first placental malaria vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(6):613-624. doi:10.1080/14760584.2017.1322512.
18. Tobón A. Signos de peligro en el paciente con malaria. *Biomédica.* 2009;29:320-329. doi:10.7705/biomedica.v29i2.33.
19. María Vásquez A, Tobón A. Mecanismos de patogenia en la malaria por *Plasmodium falciparum*. *Biomédica.* 2012;32:106-120. doi:10.7705/biomedica.v32i0.447.
20. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, et al. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinat Reprod Hum.* 2011;25(1):39-45.
21. Griffin JT, Hollingsworth TD, Reyburn H, Drakeley CJ, Riley EM, Ghani AC. Gradual acquisition of immunity to severe malaria with increasing exposure. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2015;282(1801):20142657-20142657. doi:10.1098/rspb.2014.2657.
22. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa: its incidence and relationship to still birth, birth weight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77:232-244. doi:10.1016/0035-9203(83)90081-0.

23. Arango f grajales julian. Restriccion del crecimiento intrauterino. CCAP. 9(5):5-14. Condes. 2014;25(6):958-963. doi:10.1016/S0716-8640(14)70644-3.
24. Ian A. McGregor. Epidemiology, Malaria and Pregnancy. *El Am J Trop Med Hyg.* 33(4):517-525.
25. Sampaio NG, Eriksson EM, Schofield L. Plasmodium falciparum PfEMP1 modulates monocyte/macrophage transcription factor activation and cytokine and chemokine responses. *Infect Immun.* 2018;86(1). doi:10.1128/IAI.00447-17.
26. Ayres Pereira M, Mandel Clausen T, Pehrson C, et al. Placental Sequestration of Plasmodium falciparum Malaria Parasites Is Mediated by the Interaction Between VAR2CSA and Chondroitin Sulfate A on Syndecan-1. *PLoS Pathog.* 2016;12(8):1-26. doi:10.1371/journal.ppat.1005831.
27. Boeuf P, Aitken EH, Chandrasiri U, et al. Plasmodium falciparum Malaria Elicits Inflammatory Responses that Dysregulate Placental Amino Acid Transport. *PLoS Pathog.* 2013;9(2). doi:10.1371/journal.ppat.1003153.
28. Kidima WB. Syncytiotrophoblast Functions and Fetal Growth Restriction during Placental Malaria: Updates and Implication for Future Interventions. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/451735.
29. Cottrell G, Moussiliou A, Luty AJF, et al. Submicroscopic plasmodium falciparum infections are associated with maternal anemia, premature births, and low birth weight. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1481-1488. doi:10.1093/cid/civ122.
30. Briand V, Saal J, Ghafari C, et al. Fetal Growth Restriction Is Associated With Malaria in Pregnancy: A Prospective Longitudinal Study in Benin. *J Infect Dis.* 2016;214(3):417-425. doi:10.1093/infdis/jiw158.
31. OMS. Guidelines For the treatment of malaria. OMS. 2015;3.
32. Eduardo Sepúlveda S, Fátima Crispi B, Andrés Pons G, Eduard Gratacos S. Restricción de crecimiento intrauterino. *Rev Médica Clínica Las*
33. Pimiento Infante LM, Beltrán Avendaño MA. Restriccion del crecimiento intrauterino: una aproximacion al diagnostico, seguimiento y manejo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015;80(6):493-502. doi:10.4067/S0717-75262015000600010.
34. Schmiegelow C, Minja D, Oesterholt M, et al. Malaria and Fetal Growth Alterations in the 3rd Trimester of Pregnancy: A Longitudinal Ultrasound Study. *PLoS One.* 2013;8(1):18-20. doi:10.1371/journal.pone.0053794.
35. Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud C. Guías de Práctica Clínica Para La Prevención , Detección Temprana Y Tratamiento de Las Complicaciones Del Embarazo , Parto O Puerperio.; 2013.
36. Rahmat T, Caradeux J. Longitudinal Assessment of Abdominal Circumference versus Estimated Fetal Weight in the Detection of Late Fetal Growth Restriction. 2018:1-8. doi:10.1159/000485889.
37. Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, et al. The TRUFFLE study; fetal monitoring indications for delivery in 310 IUGR infants with 2 year's outcome delivered before 32 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;(12134567896101112131014715). doi:10.1002/uog.17361.
38. Sanín-Blair JE, Díaz JG, Ramírez J, et al. Diagnóstico y seguimiento del feto con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del feto pequeño para la edad gestacional (PEG). Consenso Colombiano. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(3):247-261.
39. Griffin JB, Lokomba V, Landis SH, et al. Plasmodium falciparum parasitaemia in the first half of pregnancy, uterine and umbilical artery blood flow, and foetal growth: a longitudinal Doppler ultrasound study. *Malar J.* 2012;11(1):319. doi:10.1186/1475-2875-11-319.
40. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.*

2012;206(4):300-308.

doi:10.1016/j.ajog.2012.01.022.

41. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98. doi:10.1159/000357592.

42. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-1077. doi:10.1007/s00404-017-4341-9.

43. Cunningham gary. *Williams Obstetric* 23a Edicion.; 2010.

44. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for other major defects and pregnancy complications. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(4):635-643. doi:10.1007/s00404-017-4460-3.

**Tabla1. Posibles presentaciones de la malaria durante el embarazo**

RESULTADOS				
<b>Tipo de infección</b>  <b>Prueba Diagnostica</b>	Malaria Gestacional *GGSPM	(+)	(+)	(-)
	Malaria Placentaria †GGSPLA	(+)	(-)	(+)

\*GGSPM (Gota gruesa en sangre periférica materna)

†GGSPLA (Gota gruesa en sangre placentaria)

**Tabla 2. Criterios de severidad para malaria**

CRITERIOS CLINICOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO
Alteración en la conciencia o coma que no resuelve.	Hemoglobinuria
Postración o debilidad generalizada que hace necesaria la ayuda para caminar o sentarse.	Anemia grave (Hb < 7g/dl)
Incapacidad de alimentarse	Hipoglicemia (glucosa en sangre < 60 mg/dl)
Dificultad para respirar	Acidosis metabólica (bicarbonato plasmático < 15 mmol/l)
Más de un episodio de convulsión en 24 horas.	Daño renal (creatinina > 1.5 mg/dl)
Shock circulatorio, presión sistólica < 80 mmHg	Hiperlactatemia (lactato > 5 mmol/l)
Edema pulmonar (radiológico)	Hiperparasitemia (> 2 %/100000 µl)
Sangrado anormal espontaneo	
Ictericia clínica con evidencia de otro órgano vital comprometido	

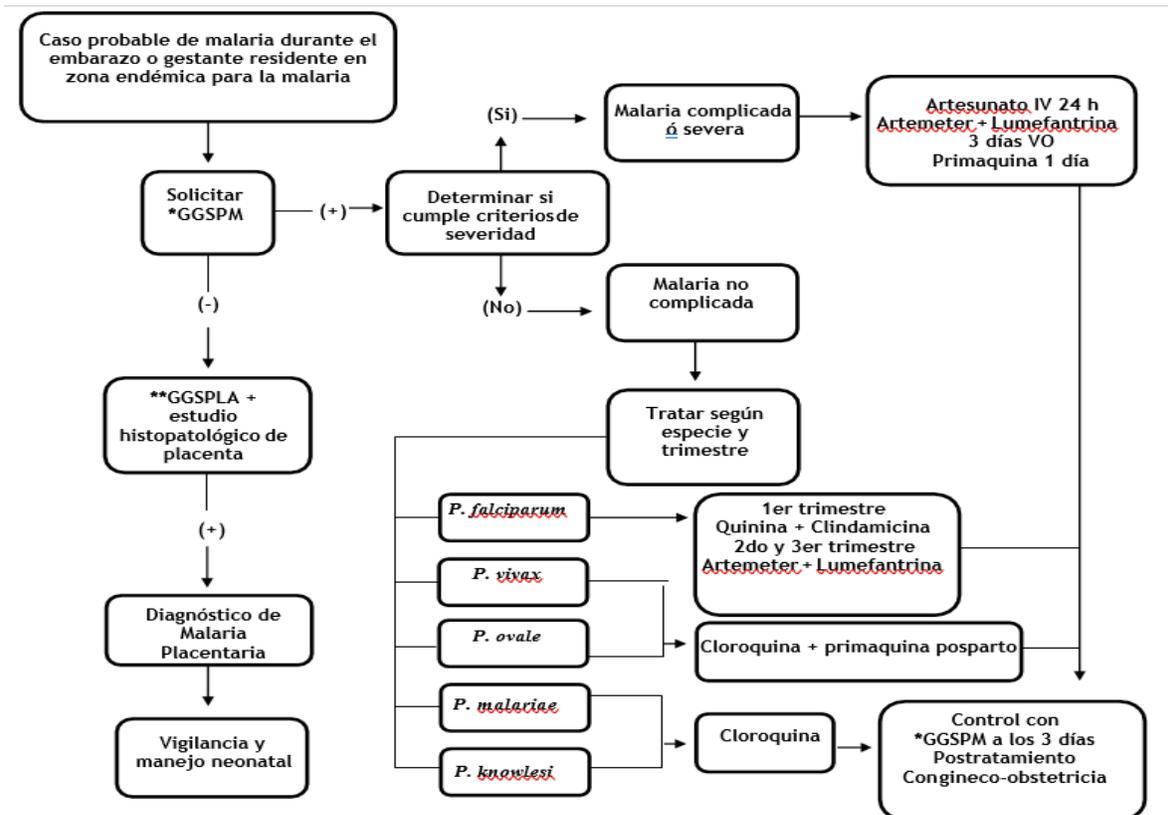
Tomado y adaptado de signos de peligro en el paciente con malaria <sup>17</sup>.

**Tabla 3. Tratamiento farmacológico de elección para gestantes en zonas de baja trasmisión para la Malaria.**

	<b><i>P. falciparum</i> No Complicado</b>
<b>Primer trimestre</b>	Quinina + Clindamicina 10 mg/kg cada 12 horas por 7 días
<b>Segundo y tercer trimestre</b>	Artemeter (5-24 mg/kg) + Lumefantrine (29-144 mg/kg) por 3-5 días
<b>Malaria Complicada</b>	
Artesunato 2.4 mg/kg/dosis IV o IM por 24 horas, posteriormente inicar vía oral con Artemeter (5-24 mg/kg) + Lumefantrine (29-144 mg/kg) por 3-5 días. Agregar dosis de Primaquina en areas de baja trasmisión	
<b><i>P. vivax</i> / <i>P. Ovale</i></b>	
Cloroquina 10 mg/kg por 2 días, luego 5 mg/kg por 3 días	
<b>Post- parto</b>	
Primaquina 0.25 – 0.5 mg/kg por 14 días	
<b><i>P. knowlesi</i> / <i>P. malariae</i></b>	
Cloroquina 10 mg/kg por 2 días, luego 5 mg/kg por 3 días	

Tomado y adaptado de WHO. Guidelines for the treatment of malaria 3<sup>rd</sup> ed. 2015<sup>31</sup>

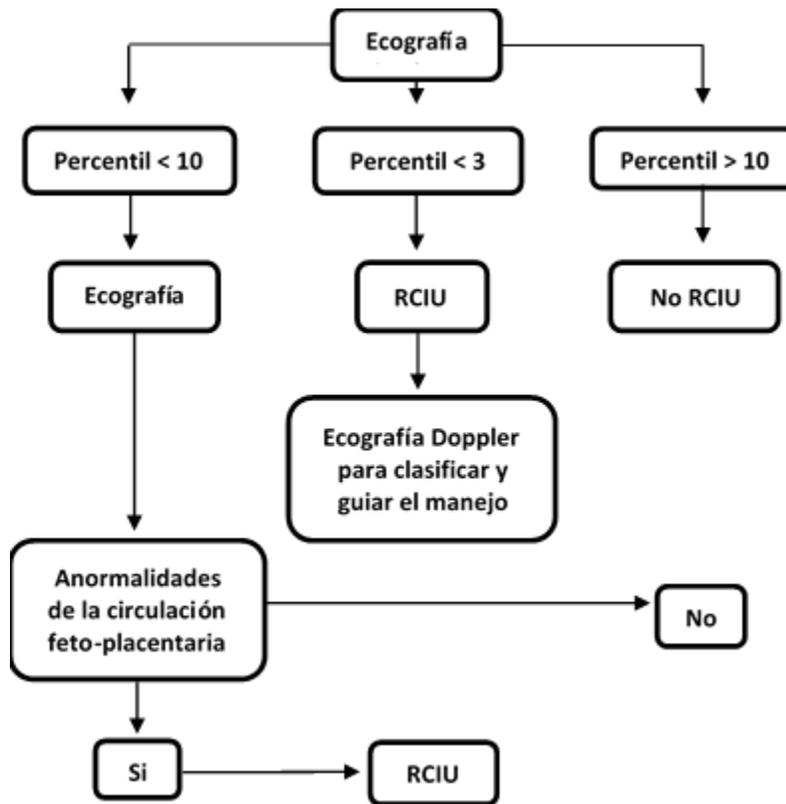
**Figura 1. Algoritmo de pesquisa y manejo en gestantes residentes en zonas endémicas para la malaria.**



\*Gota gruesa en sangre periférica materna

\*\*Gota gruesa en sangre placentaria |

**Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la restricción del crecimiento intrauterino por ultrasonografía.**



**En resumen, se pueden identificar 2 tipos de grupos:**

1. Pequeño para la edad Gestacional (normal), cuando el percentil es  $> 10$  o está entre 3 y 10 con un estudio de ultrasonografía Doppler normal.
2. RCIU, cuando la curva de crecimiento está por debajo del percentil 3 o está en 3 y 10 con estudio de ultrasonografía Doppler anormal.

**Tabla 4. Clasificación y conducta frente a la restricción del crecimiento intrauterino por ecografía Doppler.**

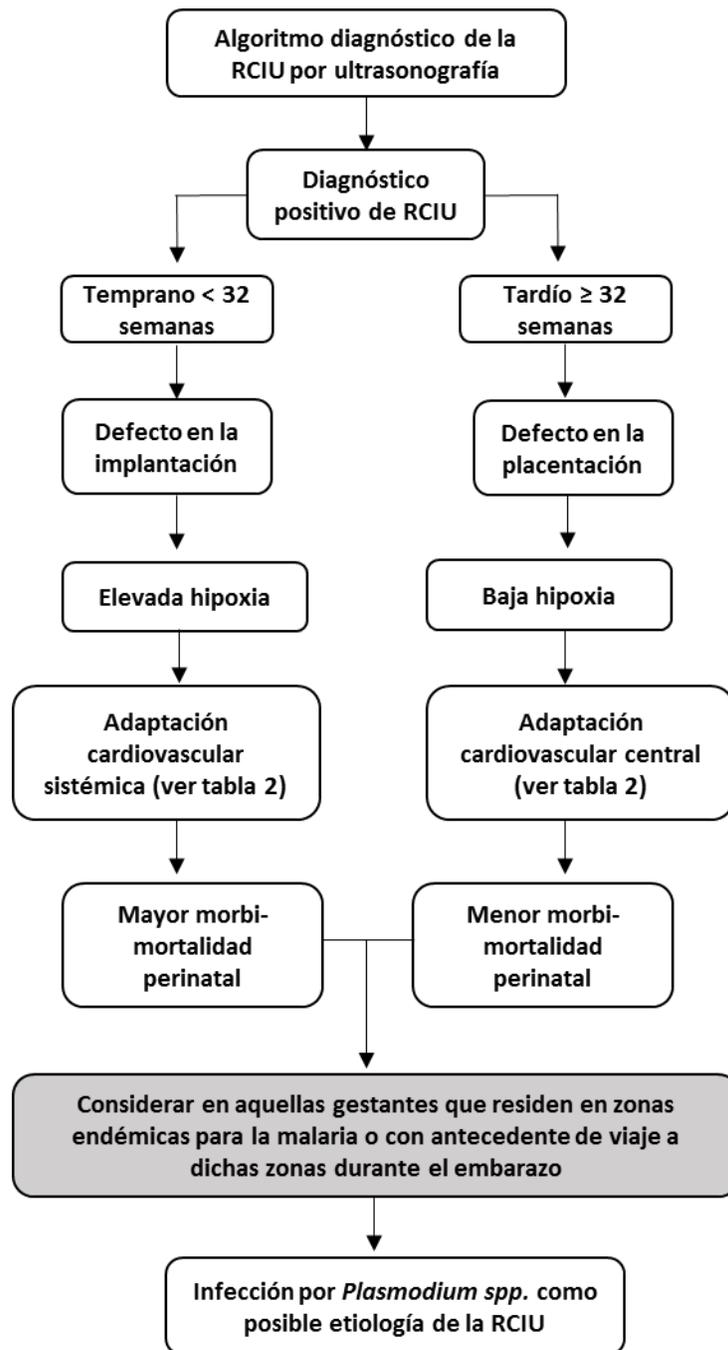
TIPO	PARAMETROS	MANEJO SUGERIDO
TIPO I ‡	Peso fetal estimado <P3 Índice cerebroplacentario (ICP) <P5. Arteria umbilical (AU)>P95. Índice de pulsatilidad (IP) de arteria uterina (AUt) >P95.	Evaluar cada semana con ecografía doppler y perfil biofísico. Inducción del parto en la semana 37.
TIPO II ‡	Flujo diastólico ausente en AU en dos ocasiones sobre 50% de los ciclos en las dos arterias Flujo diastólico reverso en Itsmo Aórtico	Evaluar cada 72 horas con ecografía doppler y perfil biofísico. Parto por cesárea sobre semana 34.
TIPO III ‡	Flujo diastólico reverso en AU IP Ductus venoso (DV) > p95	Evaluar cada 48 horas con ecografía doppler y perfil biofísico. Parto por cesárea sobre la semana 30.
TIPO IV ‡	Variabilidad ausente sin medicación sedante que lo explique y/o desaceleraciones espontáneas Flujo diastólico reverso en DV	Evaluar cada 24 horas con ecografía doppler y perfil biofísico. Parto por cesárea sobre la semana 26

‡ Adaptación cardiovascular central

‡ Adaptación cardiovascular sistémica

Adaptado de Francesc Figueras Eduard Gratacós<sup>41</sup> y Laura Pimiento<sup>33</sup>.

Figura 3. Clasificación y características de la RCIU según el momento del diagnóstico



Basado en Eduardo Sepúlveda<sup>32</sup> y Luciano Marcondes<sup>42</sup>.

## Casos Clínicos

# Carcinoma de ovario en paciente con mutación del gen BRCA1. Diagnóstico tras biopsia de adenopatía cervical, en el contexto de un síndrome paraneoplásico cutáneo.

Sara Rojo Novo<sup>1</sup>, Manuel Pantoja Garrido<sup>1</sup>, Zoraida Frías Sánchez<sup>2</sup>, Alfredo Polo Velasco<sup>1</sup>, Manuel La Calle Marcos<sup>1</sup>, Álvaro Gutiérrez Domingo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España

<sup>2</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital general Santa María del Puerto (Cádiz), España

<sup>3</sup> Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España

### RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario representa uno de los tumores ginecológicos más letales ya que más del 75% de las pacientes son diagnosticadas en estadio avanzado. Aún no se ha demostrado que la realización de pruebas y exámenes pélvicos rutinarios haya reducido la mortalidad, no existiendo actualmente, un cribado eficaz para su diagnóstico precoz. Aunque la sintomatología metastásica extraperitoneal más común es el derrame pleural, las linfadenopatías neoplásicas a nivel supraclavicular aparecen hasta en el 4% de casos, generalmente asociándose a un mal pronóstico. La identificación de una adenopatía supraclavicular se relaciona hasta en un 58-83% de los casos, con el hallazgo de una tumoración maligna. Por otro lado, la dermatomiositis del adulto puede tener un origen paraneoplásico en un 15-25% de las ocasiones, siendo el cáncer de mama y de ovario la etiología más frecuente en la población femenina. Las pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 tienen un aumento del riesgo de padecer neoplasias de mama y ovario. En aquellas afectas de un cáncer de ovario y portadoras de una mutación en los genes BRCA, no se debería plantear una cirugía profiláctica de rutina sobre la mama, al menos en los primeros 5 años tras el diagnóstico de la neoplasia ovárica. Presentamos el caso de una paciente portadora de una mutación germinal del gen BRCA 1, que debuta con un cáncer de ovario, tras el estudio de una adenopatía neoplásica de cuello, biopsiada en el contexto de un síndrome paraneoplásico cutáneo.

**PALABRAS CLAVE:** BRCA, metástasis supracervical, cáncer de mama, cáncer de ovario, mastectomía profiláctica, cáncer hereditario, dermatomiositis.

### ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer represents one of the most lethal gynecological tumors, since more than 75% of affected women are diagnosed at an advanced stage. However, studies have not demonstrated yet that performing routine pelvic exams and tests had reduced mortality in ovarian cancer, and currently there is no effective screening for early diagnosis. The most common extraperitoneal metastatic symptomatology of ovarian cancer is pleural effusion, but there are other, like neoplastic lymphadenopathies at supraclavicular level, described in up to 4% of cases and generally related to a poor prognosis. The identification of a supraclavicular adenopathy is associated with the finding of a malignant tumor in 58-83% of the cases. On the other hand, adult

dermatomyositis can have a paraneoplastic origin in 15-25% of patients, being breast and ovarian cancer the most frequent etiology in the female population. Patients with BRCA 1 and 2 genes mutations have an increased risk of breast and ovarian malignancies. In those affected by an ovarian cancer and carriers of a mutation in the BRCA genes, routine prophylactic surgery should not be considered on the breast, at least in the first 5 years after the diagnosis of ovarian neoplasia. We present the case of a patient with a germinal mutation of the BRCA 1 gene, who debuts with an ovarian cancer, after the study of a neoplastic adenopathy of neck, biopsied in the context of a cutaneous paraneoplastic syndrome.

**KEYWORDS:** BRCA, supraclavicular metastasis, breast cancer, ovarian cancer, prophylactic mastectomy, hereditary cancer, dermatomyositis.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es el tumor ginecológico con mayor tasa de mortalidad (1). Se estima que alrededor del 1.4% de las mujeres desarrollará un CO a lo largo de su vida (2). El 90% de éstos corresponden a CO epitelial, desarrollándose principalmente en mujeres postmenopáusicas. Se han descrito distintos factores de riesgo como la edad avanzada, el uso de terapia hormonal sustitutiva, la obesidad o la ganancia ponderal, que pueden aumentar el riesgo de desarrollar esta neoplasia (3). Sin embargo, solo el 10-14% de estos tumores se asocian a factores genéticos; entre los que destacan por su frecuencia las mutaciones de los genes BRCA; que además aumentan el riesgo de desarrollo de otras neoplasias (4-5). A pesar del posible interés del uso de la ecografía transvaginal y el marcador CA 125 para el diagnóstico de CO, alrededor del 60% de casos se diagnostican en estadíos avanzados, ya que las formas precoces cursan frecuentemente de manera asintomática. Generalmente, al diagnóstico encontramos pacientes en estadio metastásico, con síntomas de distensión abdominal, dolor abdominopélvico, saciedad, frecuencia o urgencia miccional, etc...; en las que se suele identificar una masa pélvica, asociada a signos de ascitis y de distensión abdominal (3). Es más rara la identificación inicial de una adenopatía cervical o el debut secundario a un síndrome paraneoplásico (3-6). A pesar de que se han estudiado distintos métodos diagnósticos como son la ecografía transvaginal y el marcador tumoral CA125, ninguno es lo suficientemente efectivo como para conseguir un diagnóstico precoz de este tipo de neoplasias, registrándose supervivencias a largo plazo limitadas en pacientes afectadas, en torno al 45% a los 5 años del diagnóstico (3). Dada la complejidad que supone el CO en estadio avanzando, su tratamiento sigue representando hoy en día un dilema clínico (7), persistiendo la cirugía como el

abordaje principal para el estadiaje y tratamiento de esta neoplasia, junto a la quimioterapia adyuvante (3).

A continuación, presentamos el caso de una paciente diagnosticada de cáncer de ovario (CO) tras el estudio de una adenopatía neoplásica de cuello, biopsiada en el contexto de un síndrome paraneoplásico cutáneo. Tras una terapia combinada de quimioterapia y cirugía, se objetiva en el estudio genético una mutación germinal del gen BRCA 1, completándose posteriormente el tratamiento con una mastectomía bilateral profiláctica.

## CASO CLÍNICO

Exponemos el caso de una paciente de 33 años de edad, que consulta a la Unidad de Dermatología por un cuadro de lesiones cutáneas de reciente aparición. Como antecedentes personales de interés presenta una gestación espontánea con 29 años finalizada mediante parto eutócico a término sin complicaciones, no usando posteriormente ningún método de planificación familiar. Entre los antecedentes familiares destacables, refiere que su madre ha padecido un cáncer de mama (CM) con 50 años y dos parientes (una abuela y una tía materna) de segundo y tercer grado, han desarrollado CO; ninguna de ellas fallecida por el proceso oncológico padecido. El motivo de la consulta dermatológica fue un enrojecimiento del dorso de ambas manos, con lesiones purpuriformes palpables en articulaciones interfalángicas, muñecas y zonas de extensión de miembros superiores (de las que no disponemos de documento gráfico), junto a un eritema periocular. Evolucionaron posteriormente hacia un proceso inflamatorio doloroso a la exploración física, junto a la aparición de lesiones exantemáticas confluentes en ambos muslos, postulando como principal sospecha diagnóstica, una dermatomiositis. El cuadro clínico fue empeorando progresivamente en el transcurso de un mes, extendiéndose al resto del cuerpo y asociándose a astenia generalizada y algias musculares intensas,

resistentes a tratamiento médico (deflazacort 30 mg diarios durante 1 semana y posteriormente prednisona 35 mg diarios 3 semanas). Se objetivó una elevación de la creatinquinasa (CK) en 4132U/L, con un fracción 4 del complemento (C4) en 37mg/dl, en el límite superior de la normalidad; además de una elevación considerable de algunos marcadores tumorales, con cifras de antígeno carbohidrato 125 (CA125) de 568U/ml y antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3) de 343.7U/ml. Dichos hallazgos descritos, junto a la falta de respuesta a las terapias con corticoides hizo sospechar que el cuadro clínico podía estar relacionado con una dermatomiositis de origen paraneoplásico, obligando a realizar una exploración más extensa y exhaustiva, en la que se pudo objetivar una adenopatía laterocervical izquierda (**Figura 1**) y un abdomen ligeramente distendido, con molestias en fosa iliaca derecha, pudiendo estar relacionado con la palpación de una masa a nivel abdominopélvico. Ante los hallazgos anteriormente descritos, se decidió realizar un estudio de extensión mediante tomografía axial computerizada (TAC), valoración ginecológica y punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de la adenopatía cervical, para análisis anatomopatológico. La TAC de tórax y abdomen objetiva la existencia a nivel del margen derecho de la pelvis menor, de una imagen compleja de 10 cm de superficie lisa y heterogénea, con componente quístico multilocular de gran tamaño separado con tabiques finos y un polo sólido de 22mm, que obliga a descartar un posible origen ovárico neoplásico (**Figura 2**). Se observan además, varias adenopatías retroperitoneales interaortocavas, paraaórticas izquierdas, inguinales bilaterales y en cadenas iliacas común y externa. En la ecografía ginecológica transvaginal se evidenció una tumoración retrouterina de 10x6cm, heterogénea, con zonas solido-quísticas, sin poder descartar un componente bilateral. Por otro lado, en la PAAF del ganglio cervical se observan hallazgos indicativos de metástasis de carcinoma pleomórfico de ovario de alto grado (**Figura 3**). Tras este diagnóstico, se decide en el subcomité multidisciplinar de tumores ginecológicos, iniciar tratamiento quimioterápico neoadyuvante (basado en platinos), reevaluándose el caso tras completar 3 ciclos de tratamiento por la buena evolución clínica (incluyendo palpación cervical negativa) y una vez realizada una nueva TAC cervical, torácica y abdominal donde se comprueba una mejoría radiológica significativa respecto al estudio previo, identificando que las adenopatías previamente descritas han disminuido su tamaño significativamente, no superando el centímetro

ninguna de ellas. La masa compleja descrita en pelvis a nivel anexial muestra una disminución significativa de su tamaño (62x52mm), con un componente mayoritariamente quístico con un pequeño foco captante de unos 16mm en su interior (**Figura 4 y 5**). Dichos hallazgos a nivel pélvico fueron contrastados con la realización de una ecografía ginecológica (de la que no disponemos de documento gráfico), que certificó una buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, objetivándose un útero de tamaño y morfología normales, con un área anexial derecha de 3x2 cm e izquierda con dimensiones de 4x5cm, sin otras alteraciones reseñables. Desde el punto de vista dermatológico, se produjo una remisión completa de las lesiones cutáneas anteriormente descritas. Se propuso entonces en el subcomité realizar una cirugía de intervalo tras completar los 5 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (QTNA) previstos, dada la buena respuesta al tratamiento (sin realizar nuevos estudios de extensión); llevándose a cabo entonces una laparotomía media supra/infraumbilical con histerectomía total, anexectomía bilateral, omentectomía, apendicectomía y linfadenectomía pélvica bilateral y aortocava; completándose tras la intervención, una citorreducción quirúrgica óptima, sin tumor residual macroscópico. El análisis anatomopatológico de las piezas quirúrgicas, muestran una ausencia de signos histológicos de malignidad en todo el material extirpado (**Figura 6**). El seguimiento postoperatorio transcurrió sin complicaciones mayores, desarrollando la paciente posteriormente, un linfedema de miembro inferior derecho, controlado actualmente por la Unidad de Rehabilitación. Debido al desarrollo tan precoz (menor de 40 años) de una neoplasia ovárica, y dados los antecedentes familiares de CM y CO, se decidió solicitar estudio genético de los genes BRCA 1 y 2 en nuestra paciente, objetivándose una mutación germinal en el gen BRCA 1 (187delAG). Las exploraciones mamarias y los controles ecográficos ginecológicos y mamográficos anuales (**Figura 7**), muestran una ausencia de hallazgos sugestivos de malignidad, al igual que el control seriado semestral de marcadores tumorales con valores dentro de la normalidad desde la cirugía hasta la fecha actual. Se realizan también controles mediante resonancia magnética (RM) mamaria anual y TAC de cuello y abdominopélvico semestrales, que se encuentran también, dentro de la normalidad (sin adenopatías sospechosas ni focos de captación patológicos que evidencien una recidiva local o enfermedad metastásica). Tras una supervivencia libre de

enfermedad (SLE) superior a los 4 años, se decidió completar la cirugía profiláctica mediante la realización, por parte de la Unidad de Cirugía Plástica y Mamaria, de una mastectomía bilateral subcutánea con preservación de complejo areola-pezones y reconstrucción inmediata con tejido heterólogo (prótesis directa), además de desarrollar en el mismo acto quirúrgico una anastomosis linfático venosa del miembro inferior derecho, como tratamiento del linfedema que presentaba la paciente. El estudio anatómico-patológico de las piezas quirúrgicas confirmó la ausencia de signos neoplásicos en las muestras estudiadas. Actualmente, tras 6 años del diagnóstico de CO, la paciente disfruta de una buena calidad de vida, sin signos clínicos, radiológicos ni analíticos de recidiva.

## DISCUSIÓN

El CO ocupa el séptimo lugar en incidencia a nivel mundial (con 139000 casos nuevos diagnosticados en 2012) y el quinto en mortalidad (151900 muertes en el mismo año) en la población femenina; lo que supone la mayor tasa de mortalidad de todos los cánceres ginecológicos (8). La probabilidad de supervivencia en el CO aumenta con el tiempo, incrementándose desde un 26% tras el diagnóstico, a un 53% a los 5 años, un 96% a los 10 años y hasta un 98% de supervivencia para aquellas que superan los 11 años tras el diagnóstico (9). Aunque esta neoplasia afecta a mujeres de todos los grupos de edad, el rango más frecuente de aparición oscila entre los 55 y 64 años (3). El CO puede diseminarse por extensión directa, por vía linfática transperitoneal o, más raramente, vía hematogena (1). Como reseñamos anteriormente, el debut de este tipo de neoplasias suele ser tardío, en forma clínica de masa pélvica asociada a ascitis; aunque también son posibles otras manifestaciones menos frecuentes, como la adenopatía cervical aislada o asociada a un cuadro dermatológico paraneoplásico (3), como en nuestro caso. El conjunto de síntomas cutáneos por los que consultó nuestra paciente y su evolución tórpida, hizo que se sospechase una posible etiología neoplásica.

La dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, posiblemente autoinmune, que cursa con una erupción cutánea característica y miopatías proximales simétricas (6). En el adulto, esta dermatopatía puede ser paraneoplásica en torno a un 15-25% de los casos, siendo el CO la neoplasia más asociada a la dermatomiositis paraneoplásica, a nivel europeo. Le

sigue por orden de frecuencia el cáncer de pulmón, mama, colorrectal, estómago y páncreas. Si diferenciamos por sexos, en las mujeres los más frecuentes son el CM y CO, mientras que en los varones son el de pulmón y el colorrectal (6). Hasta la fecha no existe ningún rasgo clínico, histológico o analítico absolutamente específico de paraneoplasia en la dermatomiositis. Ésta puede preceder, coincidir o ser posterior al diagnóstico tumoral (4); aunque en nuestro caso supuso el debut del cuadro clínico, desarrollándose paralelamente a la neoplasia. Se sabe, que durante el primer año tras el diagnóstico de esta dermatopatía existe mayor probabilidad de asociación al desarrollo de un cáncer, disminuyendo posteriormente, aunque nunca llegando a igualarse con la población general (6). Por otro lado, se ha descrito que a nivel analítico suele cursar con niveles bajos de C4 y altos de CK, asociándose a mayor riesgo de etiología neoplásica (6); manifestación analítica que también encontramos en nuestra paciente. En cuanto al tratamiento de la dermatomiositis paraneoplásica, ha de partir del control y tratamiento específico de la neoplasia subyacente, lo que llevará consigo la mejoría de la sintomatología cutánea (6). Como cabría esperar de lo anteriormente enunciado, el cuadro dermatológico de nuestra paciente remitió por completo tras el tratamiento quimioterápico. Sin embargo, cuando el tratamiento oncológico no es posible o no se puede conseguir una respuesta terapéutica completa, los fármacos de elección para el control de esta patología, son los corticoides orales (6). En nuestro caso se utilizaron corticoides orales inicialmente, aunque no consiguieron remitir la sintomatología a nivel cutáneo, debido al origen etiopatológico tumoral, desconocido en ese momento. Por otro lado, tanto en el CO como en otras neoplasias, la información obtenida de la anamnesis y del examen físico completo de la paciente es trascendental para sospechar el diagnóstico tumoral, que posteriormente requerirá de la confirmación mediante estudios de imagen y análisis anatómico-patológicos (1). En nuestro caso, tras la mala evolución de la dermatomiositis a pesar del tratamiento con corticoides, se completó el estudio con una exploración física más exhaustiva detectando la presencia de una adenopatía supraclavicular izquierda, que podría o no, tener relación con la dermatopatía a estudio. Cuando este hecho se asocia a una elevación de los marcadores tumorales, es importante descartar un proceso neoplásico subyacente.

Aunque la mayoría de los ganglios metastásicos del cuello surgen de tumores primarios de la cabeza y el cuello, se debe considerar la posibilidad de una neoplasia primaria en una localización más remota (1). Sabemos también que el CA 125 está elevado en aproximadamente el 80% de los CO epiteliales, pero solo en el 50% de los estadios precoces (3). Cuando existe una sospecha diagnóstica de estas características, las pruebas de imagen pueden ser útiles para orientar el diagnóstico. Por ellos se decidió solicitar una TAC, en la que se objetivó una neoformación a nivel ovárico, que asociada a la elevación de marcadores tumorales CA125 y 19.9 anteriormente descrita, nos hizo pensar que existía una alta sospecha de que el cuadro clínico, tuviera un origen ovárico tumoral. Dado el posible diagnóstico y la accesibilidad de la adenopatía supraclavicular, se decidió iniciar el estudio de la misma para realizar un posterior examen anatomopatológico. La PAAF guiada por ecografía es el método de elección para el estudio de este tipo de lesiones, siendo una técnica fiable, eficaz y sencilla para el diagnóstico de la mayoría de adenopatías sospechosas de malignidad, relegando a un segundo lugar a la biopsia ganglionar escisional amplia, en caso de resultado citológico no concluyente (1). La importancia del análisis histológico ganglionar reside en que el diagnóstico diferencial de la adenopatía supraclavicular es amplio, e incluye entidades tan diversas como la linfadenopatía benigna, el quiste congénito, un proceso infeccioso, una inflamación no específica, la etiología tumoral primaria o la metastásica (3) (diagnóstico más probable en nuestro caso). Por norma general, la presencia de adenopatías metastásicas en los 2/3 superiores del cuello deriva en la mayoría de casos, de tumores primarios de cabeza y cuello (hipofaringe, amígdala y nasofaringe, principalmente (10)), mientras que en el 1/3 inferior del cuello y región supraclavicular, a menudo se asocian a metástasis de tumores de origen infraclavicular, como neoplasias digestivas, del árbol traqueobronquial, mama, tracto genitourinario o glándula tiroidea (10). Sin embargo existen muchas excepciones a esta regla (1). Las neoplasias que se presentan en estas últimas dos regiones anatómicas, suelen corresponder histológicamente a carcinomas de células escamosas, seguido en frecuencia por la etiología linfomatoso, el adenocarcinoma y el carcinoma indiferenciado (10). Por otro lado, las adenopatías no primarias, es decir, metastásicas infraclaviculares son en su mayoría de origen pulmonar, mamario y de cérvix uterino (10). En nuestro caso, el estudio

anatomopatológico del ganglio evidenció la presencia de una metástasis de un carcinoma pleomórfico de ovario de alto grado, confirmándose el diagnóstico de sospecha. La linfadenopatía cervical puede presentarse de forma precoz, antes incluso del diagnóstico de CO (1), como sucedió en nuestra paciente. En estos casos, estas adenopatías a nivel cervical se consideran metástasis a distancia y están clasificadas dentro del estadio IV de la FIGO (1). Por lo general, la vía linfática de diseminación del cáncer implica a los ganglios linfáticos pélvicos y aortocavos retroperitoneales (1). Aun así, las metástasis ganglionares a nivel cervical podrían derivar de la extensión linfática de células tumorales a través de ganglios retroperitoneales, ya que estas pacientes tienen similares características clínicas y de supervivencia (1). En el caso que nos compete, la paciente presentaba tanto adenopatías retroperitoneales como a nivel cervical izquierdo. Por norma general, las pacientes con metástasis ganglionares supraclaviculares tienen un pronóstico desfavorable, ya que presentan una baja probabilidad de citorreducción óptima (7); por ello en nuestro caso se consensuó diferir la cirugía a un segundo tiempo tras la administración de QTNA, por la baja probabilidad inicial de alcanzar una citorreducción óptima. Sin embargo, nuestra paciente tuvo una respuesta excelente a la QTNA y pudo completar el tratamiento mediante una cirugía de intervalo con citorreducción quirúrgica óptima (sin evidencia macroscópica de tumor residual) (11). La cirugía de intervalo (realizada en un segundo tiempo tras la administración de QTNA) en el CO persigue disminuir la morbi-mortalidad perioperatoria e incrementar la posibilidad de citorreducción completa, indicándose en pacientes en estadios IIIc y IV, potencialmente irreseables o con baja probabilidad de conseguir una citorreducción óptima inicial (11). Están incluidos en esta técnica la exploración de la cavidad abdominopélvica, así como la toma de citologías y biopsias múltiples, omentectomía, histerectomía y anexectomía bilateral y linfadenectomía pélvica y paraaórtica (11); sin contemplarse en nuestro caso la extirpación de ganglios a nivel supraclavicular, dada la negativización de las pruebas realizadas (TAC cuello). El mal pronóstico suele estar relacionado con comorbilidades asociadas, como resultado de su estado de enfermedad avanzada, lo que puede tener un impacto negativo en los resultados quirúrgicos (2). En la mayoría de neoplasias (a excepción del cáncer esofágico), no existe evidencia que apoye la disección quirúrgica terapéutica del cuello para el manejo de

metástasis ganglionares, aunque la exéresis de las metástasis resecables cervicales, pueden aportar beneficios para prevenir o minimizar los síntomas locales, en casos seleccionados (1). Solamente se han reportado algunos casos de metástasis en el cuello asociadas a neoplasias ováricas (10). En una serie de 100 autopsias de mujeres que murieron por CO, la linfadenopatía supraclavicular se encontró solo en el 4% de casos (12). Se publicó otra serie de 35 pacientes con linfadenopatía extraabdominal de origen neoplásico ovárico, observándose en 11 de ellas (31%) evidencias de metástasis ganglionares supraclaviculares (13). En raras ocasiones se han reportado linfadenopatías supraclaviculares bilaterales (1). *Chen CW et al.* publicaron una serie de casos con 20 pacientes con CO y que presentaban metástasis ganglionares a nivel cervical. Entre las conclusiones de dicho estudio, se observó que aquellas pacientes con neoplasia limitada a la pelvis, mostraban una supervivencia global mucho mayor que aquellas con diseminación a distancia o metástasis ganglionares cervicales recurrentes de un CO previo (14). Las metástasis de cuello pueden aparecer también como primer signo de recurrencia en el CO, aunque solo en el 4-6% de los casos suponen la única manifestación de la recidiva. Generalmente, el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la recidiva a nivel cervical es largo y variable, de 43 a 124 meses (1). Tras el diagnóstico de una adenopatía cervical en pacientes con enfermedad pélvica inicial sincrónica, la mediana de supervivencia está alrededor de los 42 meses, disminuyendo a 6 meses en el caso de que la adenopatía cervical sea la manifestación de una recidiva primaria (1). Nuestra paciente, que presentaba metástasis ganglionares a nivel retroperitoneal y cervical en el momento del diagnóstico, supera estas estadísticas de recidiva y supervivencia, ya que en la actualidad acumula una SLE de más de 70 meses desde el diagnóstico. En general, los pacientes con metástasis ganglionares retroperitoneales y cervicales tienen mejores resultados (supervivencia a 5 años del 58-84%), que aquellas con carcinomatosis peritoneal (supervivencia a 5 años del 18-36%) (1).

En cuanto al tratamiento administrado, la QTNA no tiene ninguna ventaja en términos de supervivencia sobre la administración posquirúrgica<sup>3</sup>; aunque sí es importante la cantidad de tumor residual postneoadyuvancia existente, suponiendo en la actualidad un importante factor predictor de recurrencia y pronóstico (7). En nuestro caso se

evidenció una respuesta patológica completa a nivel microscópico tras la neoadyuvancia en las piezas extirpadas en la cirugía de intervalo, ya que en el análisis anatomopatológico de las mismas se objetivó la ausencia de células tumorales, aunque no se realizase la extirpación del ganglio cervical biopsiado inicialmente, por su negativización clínica y radiológica tras la QTNA. Una revisión retrospectiva realizada por *Curtin et al.* reveló que la edad menor de 65 años y la enfermedad residual fueron predictores independientes de resultado negativo en 97 pacientes con CO epitelial en estadio IV (15). Los tipos histológicos de bajo grado presentan una mayor probabilidad de quimiorresistencia, recurrencias tempranas, metástasis a distancia y muerte (1). El tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico tiene como objetivo la curación y contribuir al aumento de la supervivencia del enfermo, aunque implica el posible e hipotético desarrollo de complicaciones derivadas del tratamiento. En nuestro caso, a pesar de que la paciente tuvo una respuesta excelente al tratamiento médico y quirúrgico inicial, desarrolló un linfedema en la pierna derecha tras la cirugía.

Ésta es una de las manifestaciones más frecuentes de la afectación del sistema linfático del miembro inferior tras el tratamiento quirúrgico del cáncer ginecológico (16). Sabemos que la linfadenectomía es el procedimiento quirúrgico que más influye en el desarrollo de esta complicación. La incidencia informada de linfedema de miembro inferior en pacientes con CO oscila entre 4.7% y el 40.8%. En la mayor parte de los casos (86.2%) aparece en el primer año tras la cirugía y hasta en el 62.1% persiste más allá de los 6 meses postratamiento. Los factores de riesgo que más se asocian al desarrollo de este cuadro son el mayor número de ganglios linfáticos extraídos, la extirpación de los ganglios linfáticos ilíacos circunflejos y el desarrollo de celulitis. El tratamiento quirúrgico de elección (trasplante de venas y segmentos linfáticos y/o la creación de anastomosis y derivaciones linfático-venosas), se puede plantear en supervivientes de CO en etapas iniciales de linfedema, cuando el tratamiento conservador no ha mejorado el cuadro, y cuando aún no existen cambios tisulares severos en la extremidad afecta, teniendo como objetivo mejorar la velocidad del flujo linfático en la circulación venosa (16).

Es bien conocida la asociación de tumores de mama y ovario con las mutaciones germinales de los genes BRCA 1 y 2 (17). Este tipo de mutaciones confieren un aumento del riesgo de desarrollar estas neoplasias, aunque también se han asociado con una

supervivencia a 5 años mayor que en el caso del CO epitelial esporádico (5). En nuestra paciente, afecta de CO y con importantes antecedentes familiares de CM y CO (razones que justifican la realización de dicho estudio genético), se confirmó la existencia de una mutación a nivel del gen BRCA1. Mutaciones en la línea germinal BRCA se encuentran en el 5% de las pacientes con CM y en el 10% de las afectas de CO (17). El riesgo acumulado a los 70 años de CM y CO asociado a mutaciones en los genes BRCA1 es del 57% y 40-50%, respectivamente. Sin embargo estos riesgos son menores para las portadoras de mutación BRCA2 (49% para el CM, 20-30% para el CO) (17). Típicamente el CM se presenta antes que el CO, especialmente en portadoras BRCA1 (18), aunque en nuestra paciente no fuese así. El riesgo de desarrollar un CO metacrónico (posterior en el tiempo), es mayor en mujeres con CM de aparición temprana (menores de 40 años al diagnóstico) o con antecedentes familiares de CM y/o CO (18). Un estudio de cohorte histórico a gran escala analizó el riesgo a 10 años de desarrollar un CO después de padecer un CM en portadoras de mutación BRCA, siendo éste del 12.7% para BRCA1 y del 6.8% para BRCA2 (18). Por otro lado, la probabilidad de que una portadora BRCA afectada de CO desarrolle un CM metacrónico a los 6 años del diagnóstico es menor del 10% (17), disminuyendo a los 10 años al 8% (13) (12% en BRCA1 y 2% en BRCA2) (18). Diversos estudios también han demostrado que las mujeres con CO y mutación BRCA tienen una mayor supervivencia en comparación con aquellas que desarrollan un cáncer esporádico sin componente genético (18). *Domchek SM et al.*, en un estudio observacional prospectivo, observaron que de todas las pacientes portadoras de mutación BRCA y afectas de CO (164 mujeres) solo el 10.9% de ellas (18 mujeres; 14 portadoras de mutación BRCA1 y 4 de BRCA2) desarrolló un CM metacrónico, en una mediana de tiempo de 108 meses (18). En estas pacientes portadoras de mutaciones BRCA y afectas de cáncer, la quimioterapia (QT) basada en platino es altamente efectiva en el tratamiento oncológico adyuvante (17). En nuestra paciente, este tratamiento consiguió tanto una respuesta clínica completa (tanto dermatológica como a nivel del ganglio cervical supraclavicular), como patológica (desaparición total de células neoplásicas en el material resecado y analizado histológicamente). Se postula que la QT basada en platino para el tratamiento del CO pueda reducir sustancialmente el riesgo de CM mediante la erradicación de la enfermedad microscópica a nivel de

la mama (17). También se ha reportado una disminución de riesgo de CM contralateral tras el tratamiento con QT adyuvante en pacientes BRCA con CM (17). Estos hallazgos hacen que a nivel práctico, se esté planteando un cambio en el seguimiento y guías de actuación en este tipo de pacientes, supervivientes al CO. Las guías recomiendan mamografías (MX) y RM mamaria anuales y exploraciones clínicas semestrales en pacientes portadoras BRCA sanas (17). La sensibilidad de la RM para la detección de CM oscila entre el 77% y 91%, siendo más alta que la MX (33-40%) para mujeres con alto riesgo familiar de CM; además de permitir la detección más temprana de neoplasias mamarias en estas pacientes (17), reduciéndose significativamente la incidencia de CM en estadios avanzados (19). Sin embargo, la MX demuestra un nivel aceptable de detección de carcinoma intraductal (CDIS), y ha demostrado una especificidad más alta que la RM en la población general (17). En un estudio prospectivo reciente de portadoras de mutaciones relacionadas con el CM sometidas a cribado por RM, la incidencia de CM no fue sustancialmente diferente de la observada en el grupo que se sometió a MX únicamente, aunque el estadio del CM en el momento del diagnóstico fue menor con la RM (18). El cribado anual con RM mamaria en pacientes BRCA+ se asocia con una reducción significativa en la incidencia de cáncer invasivo en estadio II a IV (19). *Warner E et al.* objetivaron que el efecto protector de la RM en la detección de CM avanzado es mayor para los portadores de BRCA2 que en BRCA1. La diferencia observada puede deberse al azar, o puede reflejar una tasa de crecimiento más rápida de los tumores en portadores BRCA1 que en BRCA2 (19). Es posible que el intervalo ideal de cribado debiera ser menor en BRCA1 que en BRCA2 (19). Las pautas actuales de detección de CM en pacientes afectas de CO y portadoras de mutación BRCA deben tener en cuenta la etapa del CO en el momento del diagnóstico (5). El riesgo posterior de desarrollar un CM en estas pacientes es bajo, y la RM anual puede no estar indicada, pudiendo la MX anual ser suficiente para el seguimiento de estas pacientes de alto riesgo (17). Se estima que el riesgo de desarrollar un CM en los 5 años tras un diagnóstico de CO en portadoras de mutación BRCA es limitado, y que la supervivencia global depende de la mortalidad relacionada con el CO; existiendo un riesgo menor al 10% a los 10 años de supervivencia al CO (18). Una vez alcanzada una SLE de 12 meses tras el diagnóstico de CO en

estadios iniciales, podría estar indicado el seguimiento de estas pacientes con exámenes mamarios y mamográficos periódicos (17). Aun así, se sabe que la mastectomía bilateral profiláctica en mujeres con CO reduce la mortalidad en un 1.7-4.1%, dependiendo de la etapa y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor inicial (9). En pacientes BRCA con CO estadios I/II, la mastectomía o uso de RM puede ser recomendable tras la finalización del tratamiento (9). Para portadores BRCA con CO estadios III/IV, la mastectomía profiláctica o RM deben limitarse a quienes fueron diagnosticadas antes de los 50 años, y con una SLE de al menos 10 años (9). Algunos autores concluyen que el manejo no quirúrgico de la mama en estas pacientes es una opción planteable (17). Los datos anteriores hacen reflexionar de lo inadecuado o precoz de la realización de una mastectomía bilateral profiláctica en nuestra paciente, quien tan solo contaba con 4 años libre de enfermedad tras el diagnóstico de CO en el momento de dicha cirugía profiláctica.

## CONCLUSIONES

Ante cualquier dermatomiositis del adulto resistente a tratamiento, debemos plantear un cribado tumoral, para descartar o confirmar un cuadro paraneoplásico asociado a una neoplasia primaria a filiar. Aunque el CO rara vez metastatiza a ganglios linfáticos cervicales, siempre se debe considerar en el diagnóstico diferencial de una linfadenopatía identificada a nivel del cuello en mujeres adultas. Las pacientes portadoras de mutación BRCA afectas de CO tienen una expectativa de vida reducida, y como resultado, a la mayoría no se les ofrece una mastectomía preventiva y pueden no ser subsidiarias de cribado con RM mamaria. No existen estudios que hayan analizado el riesgo de CM metacrónico tras un CO en portadores BRCA, ni existen guías clínicas para ayudar a los médicos o pacientes en este sentido; por lo que se considera imprescindible aumentar el campo de conocimiento en estos aspectos, dada la gravedad de las patologías relacionadas con estas mutaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

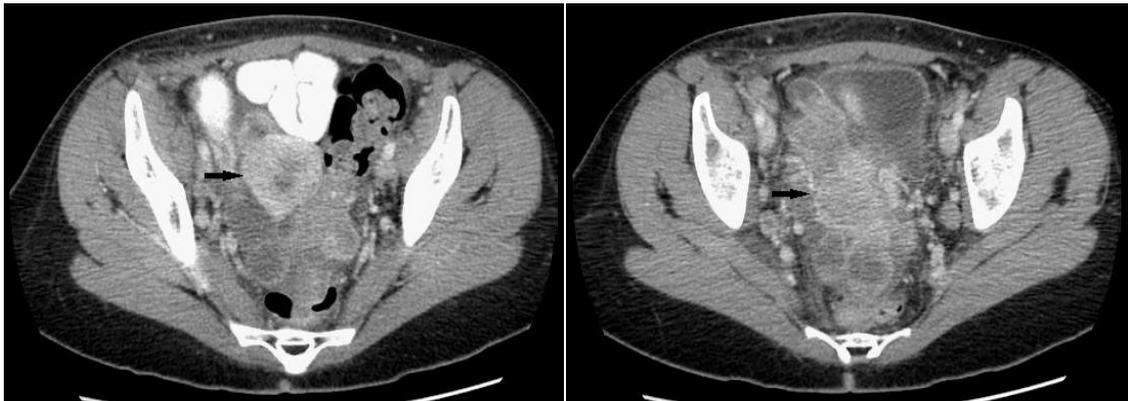
- López F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M Jr, Bishop JA, Stojan P et al. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2374-85.
- Moyer VA. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014 Feb 18; 160(4): 271-81.
- Doubeni C, Doubeni A, Myers A. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *American Family Physician*. 2016 June; 93(11):937-944.
- Colgan TJ. Challenges in the Early Diagnosis and Staging of Fallopian-Tube Carcinomas Associated with BRCA Mutations. *International Journal of Gynecological Pathology* (22): 109-120.
- Choi MC, Lim MC, Lee M, Kim MK, Suh DH, Song YJ et al. Practice Patterns of Hereditary Ovarian Cancer Management in Korea. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jun;27(5):895-899.
- Requena C, Alfaro A, Traves V, Nagore E, Llombart B, Serra C et al. Paraneoplastic dermatomyositis: a study of 12 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Sep;105(7):675-82.
- Wu WJ, Ding DC, Chao TK, Liu YL, Liu YL, Hwang KS. Metastatic adenocarcinoma of left supraclavicular fossa from occult primary ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;50(1):98-9.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar; 65(2): 87-108.
- McGee J, Giannakeas V, Karlan B, Lubinski J, Gronwald J, Rosen B et al. Risk of breast cancer after diagnosis of ovarian cancer in BRCA mutation carriers: Is preventive mastectomy warranted?. *Gynecol Oncol*. 2017 May;145(2):346-351.
- Ismi O, Vayisoglu Y, Karabacak T, Unal M. Supraclavicular metastases from a sex cord stromal tumor of the ovary. *Tumori*. 2009 Mar-Apr;95(2):254-7.
- González Martín A, Redondo A, Jurado M, De Juan A, Romero I, Bover I et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. *Clin Transl Oncol*. 2013 Jul;15(7):509-25.

12. Dvoretzky PM, Richards KA, Angel C, Rabinowitz L, Stoler MH, Beecham JB et al. Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer. *Hum Pathol.* 1988 Jan;19(1):57-63
  13. Euscher ED, Silva EG, Deavers MT, Elishaev E, Gershenson DM, Malpica A. Serous carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum presenting as lymphadenopathy. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28:1217–1223.
  14. Chen CW, Torng PL, Chen CL, Chen CA. Clinical features and outcomes of neck lymphatic metastasis in ovarian epithelial carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2013; 11:255.
  15. Curtin JP, Malik R, Venkatraman, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997;64(1):9-12.
  16. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, Robba E, Bounous VE. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res.* 2017 Aug;37(8):4005-4015.
  17. Gangi A, Cass I, Paik D, Barmparas G, Karlan B, Dang C et al. Breast cancer following ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *JAMA Surg.* 2014 Dec;149(12):1306-13.
  18. Domchek SM, Jhaveri K, Patil S, Stopfer JE, Hudis C, Powers J et al. Risk of metachronous breast cancer after BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Cancer.* 2013 Apr 1;119(7):1344-8.
  19. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation undersurveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1664-9.
-

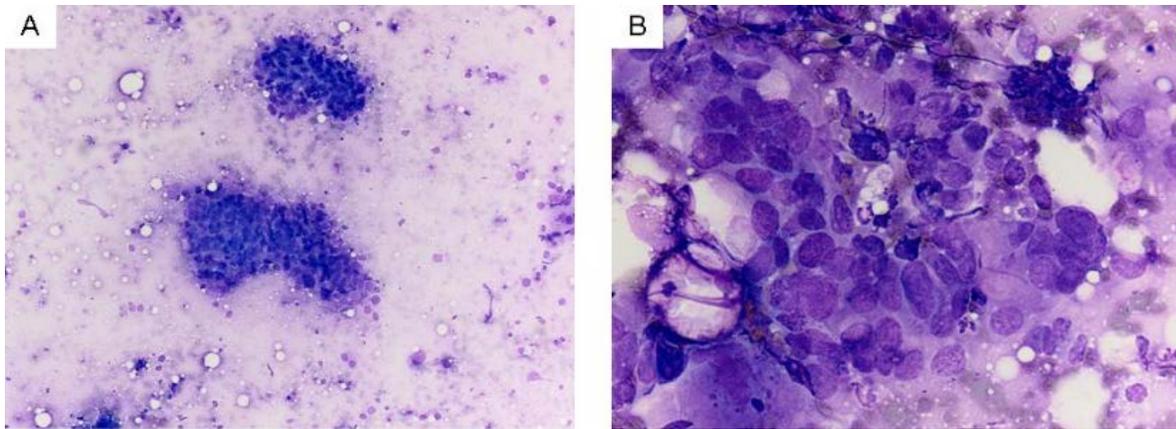
**FIGURAS**



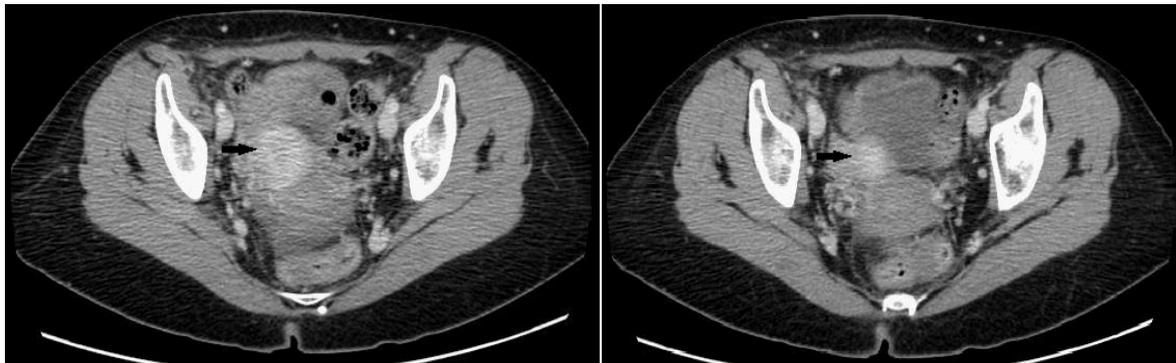
**Figura 1:** Imagen del estudio de la adenopatía cervical



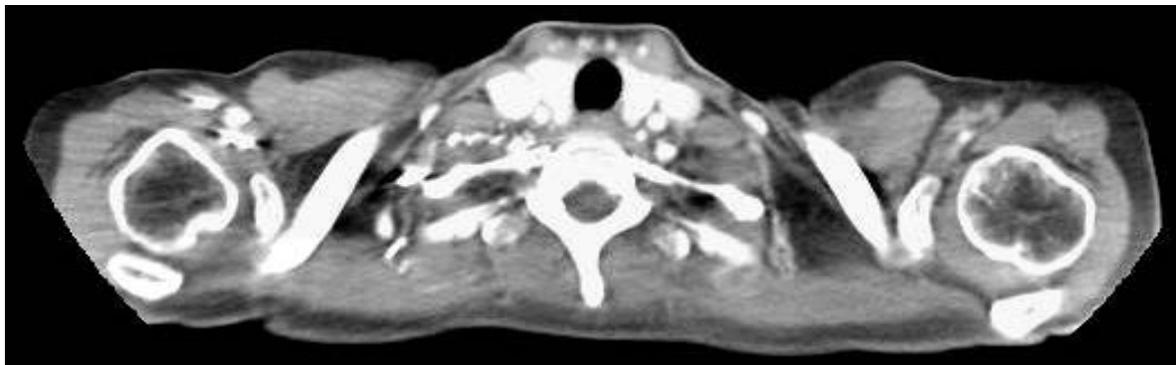
**Figura 2:** Imágenes de la TAC abdominopélvica en la que se objetiva una masa de posible origen ovárico y características neoplásicas.



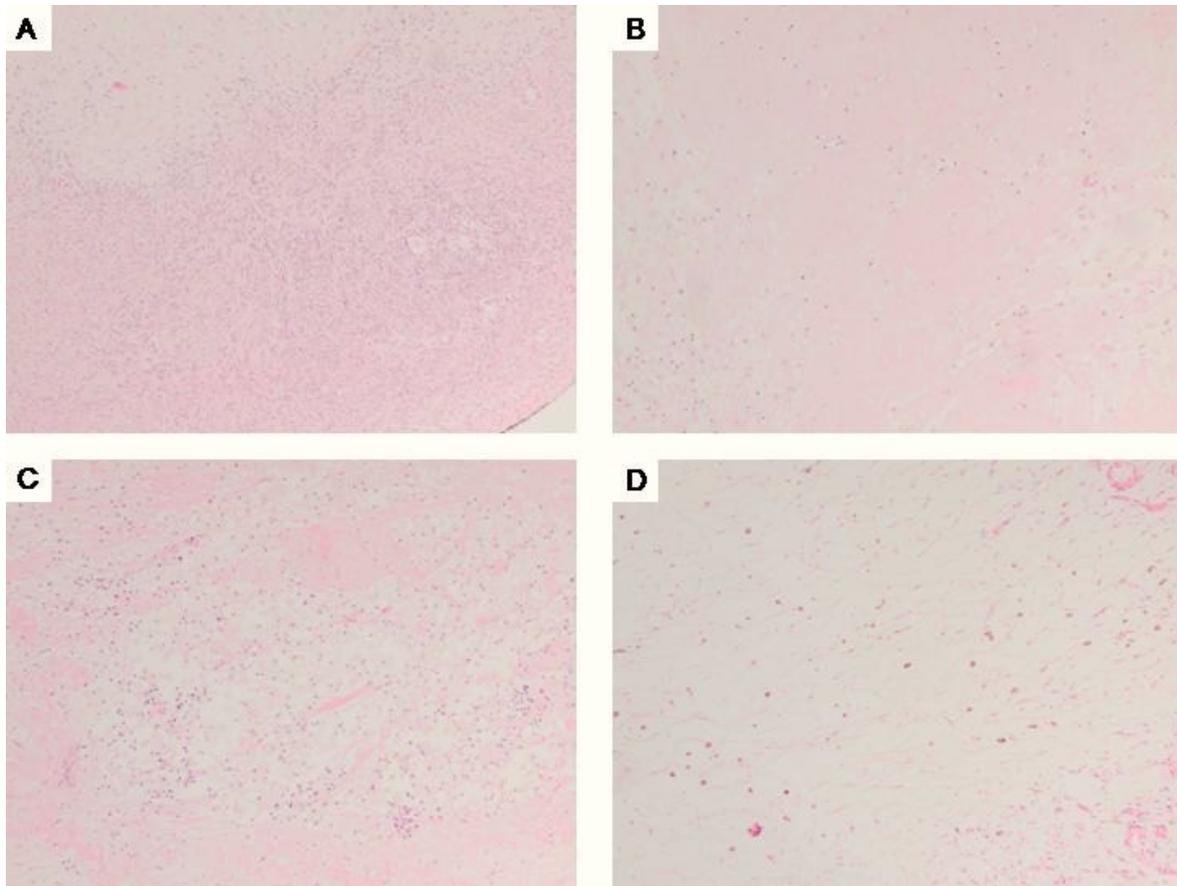
**Figura 3:** Carcinoma de alto grado. A) Nidos irregulares de células hiper cromáticas con desorganización estructural (Ganglio linfático laterocervical. Papanicolaou, 10x). B) A mayor aumento, se observan células epiteliales tumorales, hiper cromáticas, redondeadas y alargadas de diferentes tamaños con atipia de alto grado (Ganglio linfático laterocervical. Papanicolaou, 40x).



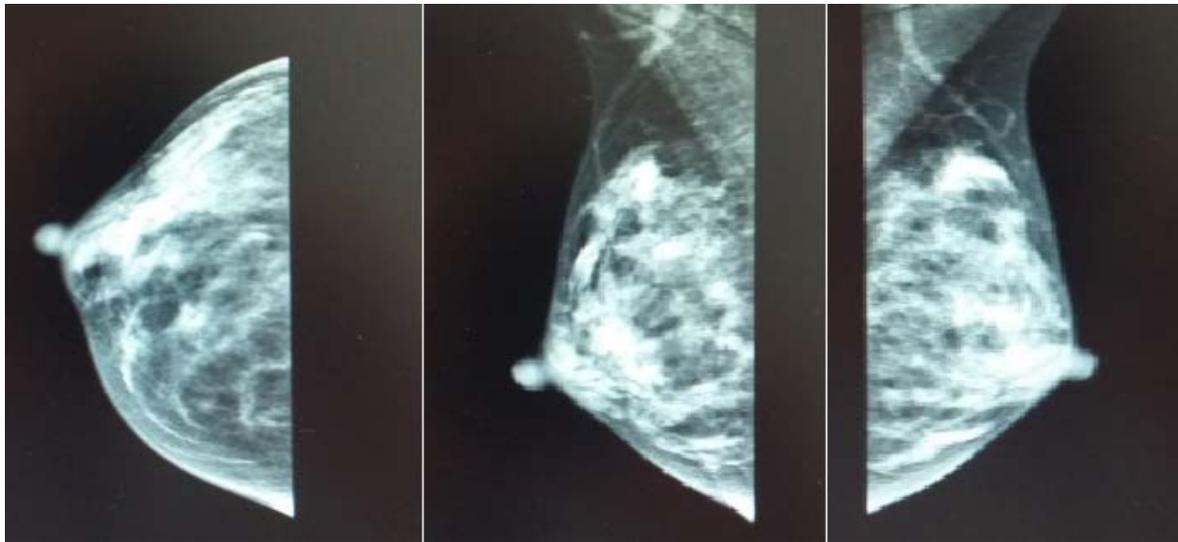
**Figura 4:** Imágenes de la TAC abdominopélvica realizada tras completar 3 ciclos de QTNA, en la que se objetiva la disminución de la masa ovárica y el foco hipercaptante en su interior.



**Figura 5:** TAC de cuello postneoadyuvancia, en el que se observa la ausencia de ganglios supraclaviculares sospechosos.



**Figura 6:** Ovario con respuesta patológica completa y cambios histológicos atribuibles a tratamiento oncológico. A) Foco de parénquima ovárico residual sin signos histológicos de malignidad. Fibrosis (HE, 10x). B) Extensa fibrosis sin signos histológicos de malignidad (HE, 10x). C) Intensa respuesta macrofágica, edema y fibrosis (HE, 10x). D) Foco de edema, fibrosis y depósito de hemosiderina (HE, 10x).



**Figura 7:** Estudio mamográfico normal

## Casos Clínicos

# Leiomioma primario vaginal en el embarazo. A propósito de un caso

Cristina Fernández Romero<sup>1</sup>, Yamileth Rangel<sup>2</sup>, Susana Sutil Bayo<sup>1</sup>, María Bordés Infantes<sup>1</sup>, Olga de Felipe Jimenez<sup>1</sup>, Jose Antonio Sevilla Ros<sup>1</sup>, Juan Miguel Rodríguez Candia<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Infanta Elena. Valdemoro. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infanta Elena. Valdemoro. Madrid

### RESUMEN

Los sarcomas primarios de vagina son extremadamente raros especialmente durante la gestación. Se presenta el caso de una gestante de 25+2 semanas que acude a urgencias con clínica de sangrado vaginal objetivándose a la exploración una formación nodular dependiente de pared vaginal derecha. Dada la clínica se resecta en quirófano con el hallazgo histopatológico de leiomioma.

A la gestante se le realiza sin incidencias una cesárea en la semana 34 de gestación, previa maduración pulmonar fetal, completándose en el puerperio inmediato el estudio de extensión sin encontrarse ningún hallazgo relevante. Finalmente, se somete a la paciente a una histerectomía y salpingectomía bilateral con preservación ovárica.

El seguimiento y los controles sucesivos de la gestante en los meses posteriores muestran ausencia de enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Leiomioma, Vaginal, Embarazo

### ABSTRACT

Primary sarcomas of the vagina are extremely rare, especially during pregnancy. We report a case of a 25-week-pregnant who came to emergency room complaining of vaginal bleeding. Pelvic examination revealed a globular mass located on the right vaginal wall. Given the persistent bleeding, resection of the mass was performed. The specimen was sent to pathology and confirmed to be a leiomyosarcoma.

At 34-weeks of pregnancy after fetal lung maturation a cesarean section is done. It was completed the extension study during immediate postpartum without any relevant finding. Finally, she had a totally hysterectomy and bilateral salpingectomy with ovarian preservation.

Clinical follow-up over the following months shows no evidence of disease.

**KEYWORDS:** Leiomyosarcoma, Vaginal, Pregnancy

## INTRODUCCIÓN

Los tumores vaginales primarios de la vagina son extremadamente raros, representando un 1-2% de todas las neoplasias malignas del tracto genital femenino. El tipo histológico más común es el carcinoma escamoso (75-90%), seguido del adenocarcinoma, el melanoma y el sarcoma, con una prevalencia este último de un 3%. (El leiomioma es el sarcoma más común de la mujer adulta).

La incidencia de sarcomas genitales (útero, vulva, vagina) que aparecen o son diagnosticados durante el embarazo es muy baja, especialmente aquellos de origen vaginal.

En este artículo se presenta el caso de una gestante de 25 semanas con un leiomioma vaginal.

## CASO CLÍNICO

Gestante secundigesta de 25+2 semanas que acude a urgencias por sangrado genital. A la exploración se objetiva formación nodular levemente pedunculada de 3-4 cm, de consistencia media, sangrante al roce con algunos focos necróticos dependiente de cara lateral derecha de vagina. La masa estaba libre, no fija a estructuras adyacentes, aparentemente sin infiltración. El cuello del útero estaba bien epitelizado. Respecto al embarazo, se realizó ecografía que mostró feto vivo con latido cardíaco fetal y movimientos fetales positivos con placenta normoinserta y líquido amniótico normal.

Ante la persistencia de sangrado pese a medidas hemostáticas se decide sedación y exéresis de formación nodular lo cual se realiza sin incidencias. (*Imagen 1: Nódulo vaginal macroscópico*)

La evolución postquirúrgica cursa con normalidad confirmándose al alta el bienestar fetal mediante control ecográfico y registro cardiotocográfico.

El estudio anatomopatológico de la pieza muestra una lesión mesenquimal nodular bien delimitada que forma fascículos con áreas arremolinadas, constituida por células fusadas con áreas celulares y células que presentan atipia y pleomorfismo moderado con algún núcleo bizarro identificándose mitosis que alcanzan un número de hasta 11 mitosis/ 10 CGA. Estas células son positivas para actina, desmina y caldesmón. Presenta un índice de aproximadamente 30%, CD34 y S-100 negativos. Todo ello sugestivo de leiomioma (*Imágenes 2 y 3: estudio anatomopatológico*).

Dada la ausencia de sintomatología y la presencia de márgenes anatomopatológicos libres de lesión, de común acuerdo con la paciente se decide continuar con el curso normal de la gestación. Se realiza placa de tórax sin evidencia de alteraciones significativas.

En la semana 34+4 de embarazo se procede, tras maduración pulmonar fetal, a la realización de una cesárea realizándose durante la misma una exploración abdominal y pélvica cuidadosa sin hallazgos patológicos. Nace un feto mujer de 2175 gr con Apgar de 10 al minuto y a los 5 minutos y un Ph fetal umbilical de 7,35.

Durante el ingreso se procede a completar el estudio de extensión con resultado negativo. Se realiza TAC torácico-abdomino-pélvico que se complementa con una RMN pélvica no objetivándose hallazgos relevantes.

Aproximadamente 20 días después del parto, con el fin de descartar un origen uterino a pesar de la ausencia de hallazgos en las pruebas de imagen, se procede a completar tratamiento mediante histerectomía con manguito vaginal y salpinguectomía bilateral, preservándose ambos ovarios.

La anatomía patológica informa de ausencia de evidencia de neoplasia residual. Formando parte de un manejo multidisciplinar tras comentar el caso con el servicio de Oncología la paciente no precisaría de tratamiento adyuvante.

Los controles clínicos y radiológicos sucesivos llevados a cabo en los meses posteriores (en torno al año y medio) han sido satisfactorios.

## DISCUSIÓN

La incidencia de neoplasias malignas durante el embarazo es 1/1000 gestaciones. Las más frecuentes son cáncer de cérvix, cáncer de mama (prácticamente con la misma incidencia), leucemias (15%), linfomas (10%), melanoma (8%) y tiroides (4%). A pesar de que las metástasis en el feto vía placentaria son muy poco frecuentes (la placenta actúa como barrera), a veces sí se producen; siendo el melanoma maligno la tumoración maligna que más frecuentemente metastatiza en la placenta y el feto. Representa más del 50% de los tumores que afectan a estructuras fetales, seguido por leucemias-linfomas (15%), cáncer de mama (13%), cáncer gástrico (3%), cáncer pulmonar y tumores ginecológicos (3%).<sup>(1-4)</sup>

Las neoplasias vaginales son extremadamente raras, y los sarcomas primarios representan un 1-2% de todas las neoplasias vaginales siendo en adultos la forma más frecuente de presentación los

leiomiomas. Si ya nos centramos en los leiomiomas vaginales primarios que aparecen o se diagnostican durante la gestación la incidencia es muchísimo menor. Los leiomiomas que encontramos durante la gestación suelen detectarse en el útero o la vulva. <sup>(5,6)</sup> Los leiomiomas vaginales pueden originarse en cualquier parte de la vagina, aunque parece que son más frecuentes en la cara posterior o las paredes laterales. <sup>(6,7)</sup>

La clínica puede variar, incluso puede ser hallazgo casual al realizar una exploración ginecológica o una citología. El síntoma más común es el sangrado genital tal y como aparece en nuestro caso. <sup>(8)</sup>

El diagnóstico del leiomioma durante el embarazo requiere una correcta evaluación anatomopatológica dado que la propia gestación induce cambios histológicos tales como hemorragia, necrosis y cambios degenerativos. <sup>(9,10)</sup>

En concreto en este caso, los criterios anatomopatológicos son: células fusiformes con atipia moderada focalmente severa, mitosis, algunas atípicas, alcanzando hasta 11 mitosis/10 CGA, la presencia de necrosis y el borde de la lesión focalmente infiltrativo. Respecto a la inmunohistoquímica, destacar la positividad para actina (marcador específico de músculo liso); para desmina (útil para diferenciar leiomiomas de rhabdomiomas); para caldesmón (el cual tiene una sensibilidad y especificidad altas para leiomioma); y la negatividad de S-100 (más típico de schwannomas, melanomas malignos y liposarcomas) o del marcador vascular CD34. (*Imágenes 2 y 3: estudio anatomopatológico*)

El tratamiento primario consiste en la exéresis quirúrgica de la lesión con márgenes adecuados. <sup>(8)</sup> La baja prevalencia de estos tumores dificulta el poder establecer un correcto manejo y tratamiento, así como establecer adecuadamente un pronóstico. De hecho, la literatura que se encuentra al respecto consiste principalmente en unos escasos casos clínicos o pequeñas series de casos.

Una vez realizada la cirugía el manejo y/o seguimiento ya no está tan establecido. En algunos artículos (en los cuales no se especifica la localización genital del leiomioma) se considera que únicamente aquellas pacientes a las que se les realizaba exenteración pélvica tenían un periodo aceptable de supervivencia. <sup>(11,12)</sup> Sin embargo, dada la agresividad de esta técnica los pacientes deberían ser seleccionados cuidadosamente. En este mismo artículo se expone que no hay diferencias significativas en supervivencia en pacientes que

recibieron posteriormente a la cirugía radioterapia y quimioterapia y los que no recibieron esta adyuvancia. También se objetivó que la supervivencia era mayor si se había realizado cirugía que si las pacientes recibían directamente radioterapia y quimioterapia como tratamiento primario.

En otro artículo más reciente, parece que puede estar indicada la radioterapia adyuvante en pacientes con sarcomas de alto grado, tumores recurrentes de bajo grado o aquellos que se extienden más allá de los márgenes quirúrgicos. <sup>(7)</sup>

Respecto a la aparición de casos durante el embarazo, un aspecto a considerar es la edad gestacional a la que se recomienda finalizar el embarazo. Se debe basar en un equilibrio entre el riesgo de progresión del cáncer y el riesgo de prematuridad. <sup>(9,13)</sup>

Además, en relación con la etiología, parece ser que las modificaciones hormonales que ocurren durante la gestación podrían jugar un papel importante en la progresión tumoral. <sup>(14)</sup> Un mayor conocimiento de esto podría ayudar a establecer una mejor estrategia terapéutica en un futuro.

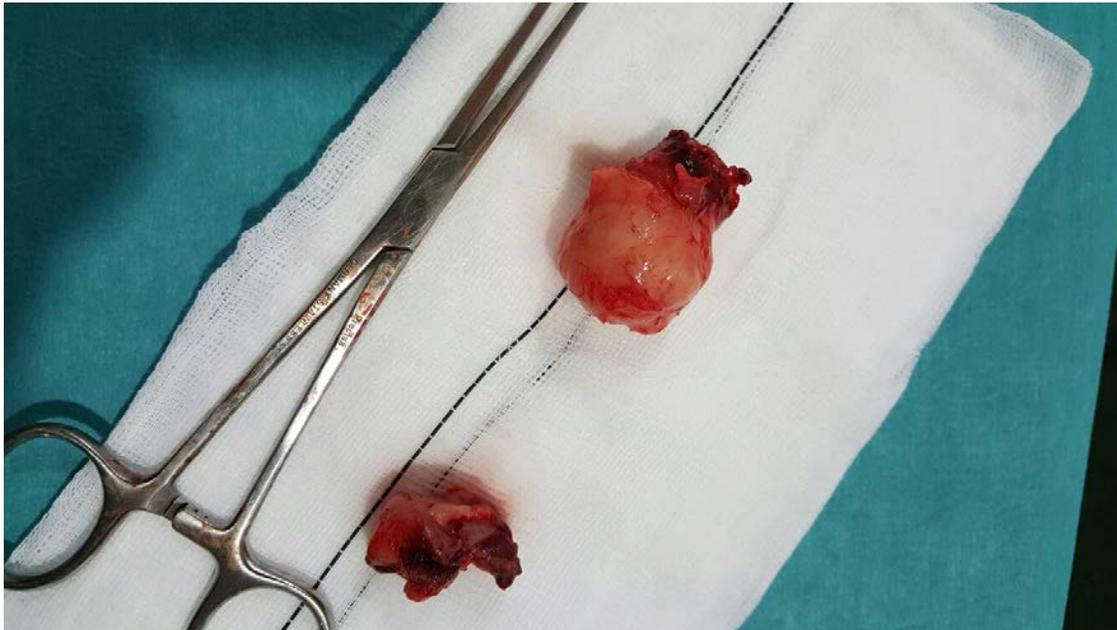
## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Monleón J, Goberna L, Monleón FJ. Cáncer y gestación. *Clin Invest Gin Obst* 2006; 33(3): 80-92
- 2- Corredor-Sánchez E, Castillo M. Cáncer en mujeres embarazadas y su extensión a la unidad fetoplacentaria. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2007. Vol. 58 n°3
- 3- Potter JP, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. *Cancer* 1970 Feb;25(2):380-8.
- 4- Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2008; 178:183-94.
- 5- E. Church A, Dhanaliwala S, Sengupta N, Katakam A, J. Tomlison, K.V. Chia. An unusual case of vaginal leiomyosarcoma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(7): 736-737.
- 6- Bassaw B, Fletcher H, Chinnia J. Leiomyosarcoma of the vagina in pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36(3): 339-40

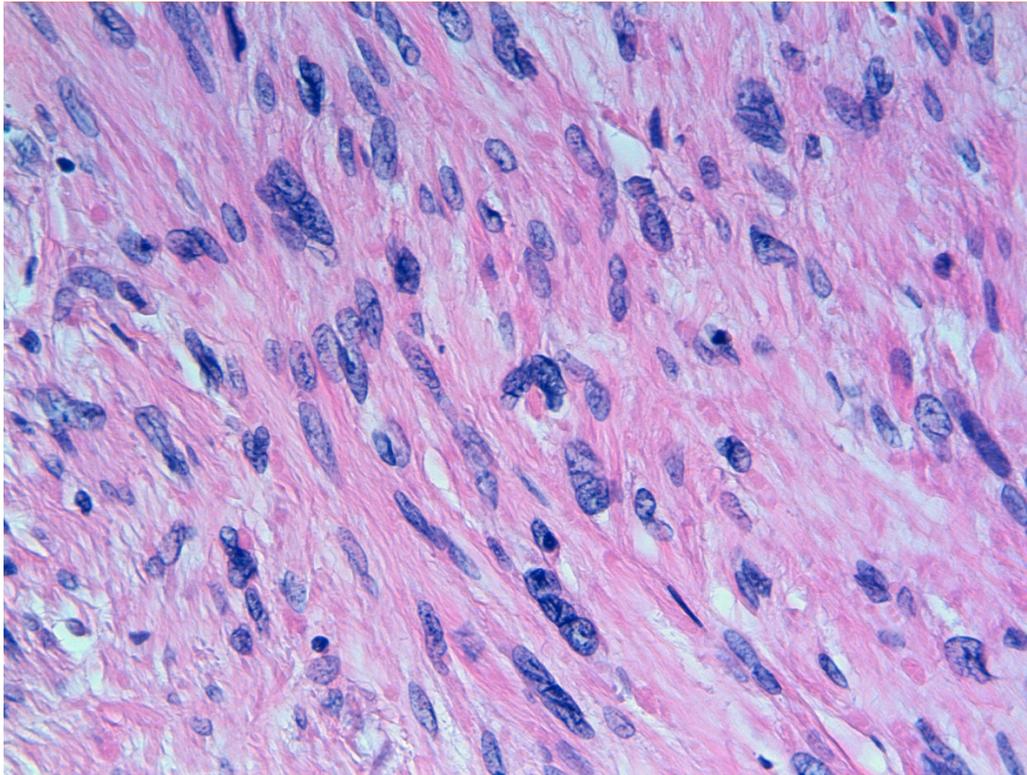
- 7- Khosla D, Patel FD, Kumar R, Gowda K, Nijhawan R, Sharma S C. Leiomyosarcoma of the vagina: A rare entity with comprehensive review of the literature. *Int J App Basic Med Res* 2014; 4:128-30
- 8- Behzatoglu K, Bahadir B, Inhan G, Altug M. Primary vaginal leiomyosarcoma in pregnancy. *Gynecol Oncol* 2003 Dec; 91(3): 627-9
- 9- Whitcombe D, Valente P, Acosta O, Kost E. Leiomyosarcoma of the uterine cervix associated with pregnancy: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep* 2016 Aug; 17:45-48
- 10- Younis J.S, Okon E, Anteby S.O. Uterine leiomyosarcoma in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1990 247: 155-160
- 11- Keller N, Godoy H Leiomyosarcoma of the vagina: an exceedingly rare diagnosis. *Case reports in Obstetrics and Gynecology Vol* 2015 Article ID 363895, 4 pages
- 12- Ciaravino G, Kapp DS, Vela AM Fulton RS, Lum BL, Teng NN et al. Primary leiomyosarcoma of the vagina. A case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2000 Jul; 10(4): 340-347
- 13- Reed Ns, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study. *Eur J Cancer* 2008; 44: 88-18
- 14- Schiavone M, Smok d, Wright T, Wright J. *Gynecologic Oncology* 2011 Nov; 123(2) 424-425

## FIGURAS E ILUSTRACIONES

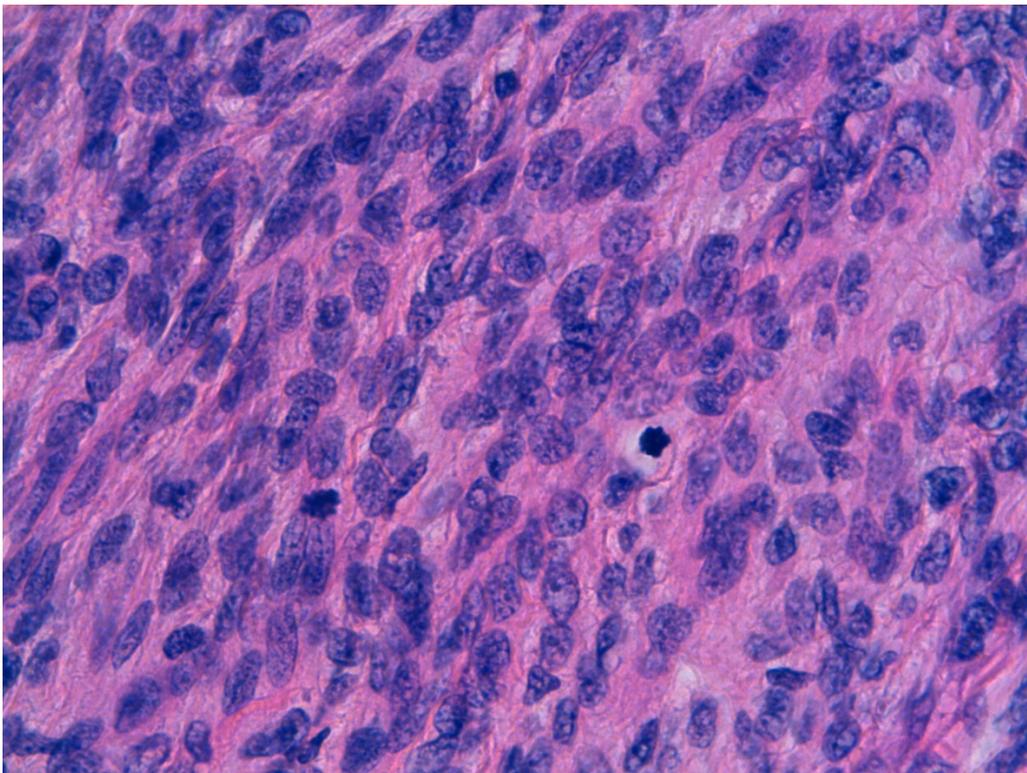
Imagen 1: Nódulo vaginal macroscópico



**Imagen 2:** Proliferación celular que forma fascículos con áreas de patrón arremolinado, constituido por células fusadas que presenta atipia y pleomorfismo moderado (H-E 40x)



**Imagen 3:** Se objetiva algún núcleo bizarro identificándose mitosis (H-E 63x)



## Casos Clínicos

### Endometriosis y carcinoma de células claras. Reporte de caso

Roberto Altamirano A. <sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Paz Marín N. <sup>3</sup>, Pablo Staig F. <sup>2</sup>, Omar Nazzari N. <sup>1</sup>, Eugenio Suarez P. <sup>1</sup>, Guillermo Narbona Y. <sup>4</sup>, Isidora Burgos O. <sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Médico Cirujano, especialista en Ginecología y Obstetricia y Ginecología Oncológica, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriara

<sup>2</sup> Médico Cirujano en Beca Formación Ginecología Oncológica

<sup>3</sup> Médico Cirujano en Beca Formación Obstetricia y Ginecología

<sup>4</sup> Interno de 6to año de Medicina

#### RESUMEN

La endometriosis corresponde a la presencia de glándulas endometriales o estroma en sitios distintos a la cavidad uterina. Afecta del 5 al 15% de las mujeres en edad reproductiva y se asocia a importante sintomatología.

La teoría de la menstruación retrógrada propuesta por Sampson es la más aceptada para explicar su etiología. Varios estudios han asociado esta enfermedad a un riesgo aumentado de neoplasia, ésta entidad, denominada endometriosis asociada a malignidad, se localiza en sitios extra gonadales en un 20% de los casos, donde la pared abdominal no alcanza más de 30 casos reportados.

Si bien no existe un tratamiento estándar, la mayoría de los autores han adaptado el protocolo de tratamiento para el cáncer de ovario asociado a endometriosis.

**PALABRAS CLAVE:** Endometriosis, Carcinoma de células claras, Neoplasias ovario, tumores estromales cordones sexuales. Quimioterapia.

#### ABSTRACT

Endometriosis corresponds to the presence of endometrial glands or stroma at sites other than the uterine cavity. It affects 5 to 15% of women of reproductive age and is associated with a significant symptomatology.

The theory of retrograde menstruation proposed by Sampson is the most accepted to explain its etiology.

Several studies have associated this disease with an increase in neoplasia, the entity, called endometriosis associated with malignancy, is located in extra gonadal sites in 20% of cases, where the abdominal wall does not reach more than 30 reported cases.

Although there is no standard treatment, most authors have adapted the treatment for ovarian cancer associated with endometriosis.

**KEYWORDS:** Endometriosis, Clear cell carcinoma, Ovarian neoplasms, Stromal sex cord tumors. Chemotherapy.

## INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una patología ginecológica benigna de alta prevalencia en la mujer. Consiste en la presencia de glándulas del endometrio y/o estroma en otros sitios como ovarios, peritoneo pélvico o tabique recto vaginal. Afecta entre el 5 a 15% de las mujeres en edad reproductiva y se asocia a dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico, sangrado irregular e infertilidad. (1) Su etiopatogenia ha sido ampliamente estudiada, con múltiples teorías, siendo la más aceptada la propuesta por Sampson, respecto al flujo menstrual retrogrado que llevaría al implante de tejido endometrial en peritoneo (2). La endometriosis comparte algunas características con los tumores malignos como la invasión tisular, neo angiogénesis y la diseminación a distancia (3). Algunos autores sugieren que la Endometriosis asociada a malignidad (EAM) surge de la endometriosis atípica como una lesión intermedia entre la endometriosis y el cáncer. Aproximadamente un 80% de la EAM ha sido encontrado en el ovario, mientras un 20% se localiza en sitios extra gonadales como intestino, tabique recto vaginal y pared abdominal (4, 5). De ésta última localización se han descrito no más de 30 casos.

A continuación se presenta un caso poco frecuente de carcinoma de células claras desarrollado a partir de una endometriosis en pared abdominal.

### Reporte del caso

Mujer de 54 años, múltipara de 3, una cesárea, con antecedente de histerectomía vaginal el 2011 por prolapso (Histología sin evidencia de neoplasia). Refiere historia de 9 meses de evolución caracterizada por aumento de volumen en pared abdominal asociado a lesión en región hipogástrica de 10 centímetros aproximadamente.

Ecografía transvaginal al inicio del cuadro, informa tumor sólido de ovario derecho de 6 centímetros de diámetro. Para continuar estudio se realiza punción de lesión abdominal guiada por tomografía axial computada (TAC). Biopsia informa tejido infiltrado por adenocarcinoma de células claras, sugerente de tumor primario de origen ovárico, planteando como diagnóstico diferencial endometriosis. Para evaluación de enfermedad a distancia se realiza TAC de tórax sin evidencia de neoplasia. Tres meses después se realiza resección de masa de pared abdominal con anexectomía bilateral y linfadenectomía selectiva (biopsia diferida). El estudio

diferido de la pieza quirúrgica informa adenocarcinoma de Células Claras desarrollado en endometriosis de pared abdominal, Ganglios iliacos derechos 4/6 con evidencia de neoplasia, Ganglio cloquet: Negativo, Anexo derecho e izquierdo: Negativo, Aponeurosis Negativa.

Posteriormente paciente se pierde de control y consulta 3 meses después. En el control se solicita TAC de tórax, abdomen y pelvis, evidenciando adenopatías inguinales bilaterales e iliacas izquierdas, la de mayor tamaño de 30x18mm. Acude a Ginecología Oncológica del Hospital San Borja Arriaran, donde es evaluada en comité oncológico y se indica quimioterapia con cisplatino más adriamicina, completando 6 ciclos. Se aprecia disminución de tamaño mayor al 50% de adenopatías inguinales bilaterales. No siendo palpables y asintomáticas en este periodo.

Durante el seguimiento clínico, se pesquiza aumento de tamaño de adenopatía inguinal derecha de aproximadamente 4 centímetros, móvil, con ulceración de la piel y se aprecia presencia de tejido necrotico. Evaluada nuevamente en comité oncológico se decide continuar con manejo a través de cuidados paliativos.

## DISCUSIÓN

Los implantes endometriósicos en la pared abdominal están entre los sitios más comunes de la endometriosis fuera de la cavidad peritoneal. Se considera que son el resultado de la implantación directa de células endometriales viables en espacios subcutáneos o subfasciales expuestos por incisiones quirúrgicas en la pared abdominal. Las cirugías más frecuentemente asociadas son la cesárea, hasta un 0.4 % y las histerectomías (6). Los síntomas asociados más frecuentes son dolor cíclico focal y una masa de crecimiento lento. Sólo el 20% de los casos de endometriosis de la pared abdominal se asocian con endometriosis peritoneal. (6)

La transformación maligna de la endometriosis ocurre en el 0.75% de las mujeres que padecen esta enfermedad y en casi el 20% de los casos, se produce en sitios extra-ováricos (7). Estos corresponden mayormente a tumores de histología endometriode, cercano a un 70%. Cuando se estudian los casos originados en pared abdominal, la histología de células claras es la más común.

Los principales factores de riesgo de transformación maligna de la endometriosis incluyen (8):

- Edad avanzada de la paciente
- Post menopausia
- Diámetro del tumor endometriósico mayor a 9 centímetros.

Los criterios para diagnosticar malignización en endometriosis, fueron descritos por Sampson en 1925, estos incluyen:

- Demostración de tejido endometrial benigno y neoplásico en el tumor
- Histología compatible con el origen endometrial
- Ausencia de otro tumor primario

Luego, en 1953, Scott agrega un cuarto criterio; demostración morfológica de endometriosis de aspecto benigno contiguo al tejido maligno. En el caso presentado la paciente tiene el antecedente de una cicatriz de cesárea, que explicaría la presencia de implantes endometriósicos en la zona. Por otro lado el estudio histológico confirma la presencia de células claras adyacentes a tejido endometriósico benigno y no se logra encontrar un tumor primario que explique la lesión. Por lo tanto, se cumplirían los cuatro criterios para determinar que se trata de un adenocarcinoma originado de una endometriosis de pared abdominal.

Una revisión de la literatura actual muestra que, a la fecha, se han realizado diversas revisiones sistemáticas, existiendo aproximadamente 30 reportes de casos. Casi la totalidad de estos se asocian con procedimientos quirúrgicos previos, siendo la cirugía de cesárea la más frecuente. La punción con aguja para realizar biopsia es habitualmente diagnóstica (9).

El diagnóstico diferencial de una masa palpable en la pared abdominal debe incluir: hernia, hematoma, linfadenopatía, linfoma, lipoma, absceso, quiste subcutáneo, neuroma, sarcoma de tejido blando, tumor dermoide o metástasis (10).

El reducido número de casos reportados en la literatura no permite la existencia de un manejo estándar. El tratamiento descrito es la resección del tejido neoplásico y en algunos casos se plantea realizar histerectomía total con salpingo-ooforectomía bilateral, con etapificación quirúrgica, similar al manejo del cáncer de ovario.

En este caso se realizó una punción para estudio anatomopatológico previo y luego se realizó cirugía

para resección de lesión abdominal y anexo comprometido, junto con linfadenectomía selectiva. Los ganglios linfáticos de la ingle son la principal diseminación linfática de la enfermedad de la pared abdominal inferior y pueden requerir escisión y/o muestreo. En este caso la paciente presenta compromiso de ganglios pélvicos e inguinales.

También se ha informado del uso de radioterapia adyuvante y quimioterapia, se han utilizado diferentes protocolos de tratamiento y esquemas. Sin embargo, la quimioterapia basada en una combinación de carboplatino y paclitaxel ha sido descrita con mayor frecuencia. La mayoría de los autores han adaptado el protocolo de tratamiento estándar para el cáncer de ovario asociado a la endometriosis.

El pronóstico parece ser pobre, sin embargo, el número limitado de casos, las diferentes estrategias de tratamiento y los diversos tipos histológicos de cáncer limitan el análisis. Es posible que este mal pronóstico, se deba a que los tumores se encuentran localmente avanzados o con compromiso de ganglios linfáticos al momento del diagnóstico.

## CONCLUSIÓN

El escaso número de casos reportados impide la existencia de un manejo estándar de esta patología. El enfoque quirúrgico asociado a quimioterapia parece ser la estrategia más utilizada hasta ahora. Será necesario el advenimiento de nuevas experiencias para aportar mayor claridad en el manejo.

## REFERENCIAS

- 1- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
- 2- Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 117-126.
- 3- Siufi Neto J, Kho RM, Siufi DF et al. Cellular, histologic, and molecular changes associated with endometriosis and ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 55-63.
- 4- L. Benoit, L. Arnould, N. Cheynel et al., "Malignant extra- ovarian endometriosis: a review," *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 32, no. 1, pp. 6-11, 2006.

- 
- 5- Krawczyk, N., Banys-Paluchowski, M., Schmidt, D., Ulrich, U., & Fehm, T. (2016). Endometriosis-associated malignancy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 76(02), 176-181.
- 6- Taburiaux, L., Pluchino, N., Petignat, P., & Wenger, J. M. (2015). Endometriosis-Associated Abdominal Wall Cancer: A Poor Prognosis?. *International Journal of Gynecological Cancer*, 25(9), 1633-1638.
- 7- Ijichi, S., Mori, T., Suganuma, I., Yamamoto, T., Matsushima, H., Ito, F., ... & Kitawaki, J. (2014). Clear cell carcinoma arising from cesarean section scar endometriosis: case report and review of the literature. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2014.
- 8- Kobayashi, H., Sumimoto, K., Moniwa, N., et al., 2007. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: 391 a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int. J. Gynecol. Cancer* 17, 37–43.
- 9- Ruiz, M. P., Wallace, D. L., & Connell, M. T. (2015). Transformation of Abdominal Wall Endometriosis to Clear Cell Carcinoma. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2015.
- 10- Fàbregas, F. F., Guimferrer, M. C., Casas, F. T., Caballero, S. B., & Xauradó, R. F. (2014). Malignant transformation of abdominal wall endometriosis with lymph node metastasis: Case report and review of literature. *Gynecologic oncology case reports*, 8, 10-13.
- 11- Modesitt, S.C., Tortolero-Luna, G., Robinson, J.B., et al., 2002. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet. Gynecol.* 100, 788–795.
-

## Casos Clínicos

### Síndrome de Transfusión Feto-Materna. A propósito de dos casos.

Autores: Javiera Yakcich<sup>1</sup>, Andrés Lambert<sup>2</sup>, Camila Marfull<sup>1</sup>, Enrique Oyarzun<sup>3</sup>, Horacio Figueroa<sup>4</sup>, Masami Yamamoto<sup>4</sup>, Cristián Kottmann<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Becada Obstétrica y Ginecología, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup> Interno Medicina, Universidad de los Andes.

<sup>3</sup> Unidad de Medicina Materno Fetal, Clínica Universidad de los Andes.

<sup>4</sup> Unidad de Medicina Materno Fetal, Clínica Dávila, Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad de los Andes.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de transfusión feto-materna (STFM), corresponde a la transferencia de sangre fetal directamente hacia la circulación materna durante el embarazo o durante el trabajo de parto. Es una patología poco frecuente; sin embargo, puede constituir una condición grave en cuyos casos más severos el feto puede sufrir anemia severa, encefalopatía hipóxico-isquémica o incluso la muerte<sup>1-4</sup>.

Durante la gestación normal existe de manera fisiológica un grado mínimo de transfusión feto-materna, sin llegar a constituir un evento clínicamente relevante. Esta transfusión ocurre en la mayoría de los casos sin factores de riesgo identificables, y en promedio no superaría los 15 ml de sangre, permaneciendo en su gran mayoría clínicamente asintomáticas<sup>5,6</sup>. Se estima que una transfusión feto-materna sería significativa cuando supera los 30 ml de sangre.<sup>7-9</sup> Se han propuesto niveles de 80 a 150 ml de sangre para sangrados feto maternos o transfusiones "masivas"<sup>10</sup>. Tomando este valor como punto de corte, se estima que la incidencia de transfusión masiva sería alrededor de 3 cada 1000 recién nacidos vivos<sup>11,12</sup>. Es importante destacar que las implicancias clínicas de la transfusión feto materna guardan estrecha relación con el volumen porcentual de volemia fetal transfundida. Una pérdida sanguínea fetal superior a 20 ml/Kg (25% de la volemia fetal estimada) se asocia a mayor incidencia de muerte fetal, parto prematuro, hospitalización en Unidad de

Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) y necesidad de transfusión neonatal<sup>11</sup>.

Dada la gravedad potencial del cuadro, es importante el diagnóstico precoz para establecer el tratamiento oportuno, el cual, dependiendo de la edad gestacional, incluye desde la transfusión fetal in útero hasta la interrupción inmediata del embarazo<sup>5</sup>. Una herramienta diagnóstica fundamental orientada a la detección de la anemia fetal como consecuencia de la transfusión feto-materna es la ultrasonografía doppler obstétrica, la cual permite obtener una estimación bastante precisa de la magnitud de las repercusiones fetales por la anemia secundaria. Ésta, en conjunto con otras técnicas de laboratorio, tanto cualitativas como cuantitativas, permiten verificar el diagnóstico y estimar la gravedad del cuadro.

#### Caso Clínico 1

Paciente primigesta de 30 años, RH (-) no sensibilizada, sin antecedentes mórbidos asociados. Cursando embarazo controlado de 35+3 semanas, consulta al servicio de urgencia por ausencia de movimientos fetales desde alrededor de 16 horas antes. Al interrogatorio dirigido no refiere pérdida de líquido, sangrado genital, dinámica uterina, fiebre ni otro síntoma asociado. Se realiza ecografía doppler obstétrica que muestra feto vivo, creciendo en percentil 5 para su edad gestacional según Alarcón-Pittaluga, y oligohidroamnios moderado. Doppler de arteria cerebral media no evaluado, doppler de arteria umbilical normal. Se realiza registro de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) que resulta no reactivo, con frecuencia basal de 150 latidos por minuto,

variabilidad disminuida, patrón sinusoidal y una desaceleración espontánea variable compleja. (Figura 1). Se decide interrupción vía operación cesárea. Se administra anestesia espinal y se obtiene un recién nacido de sexo masculino de 2390 gr, Apgar 0-0. Se inician maniobras de reanimación neonatal, consiguiendo un Apgar 3 a los 13 minutos de reanimación. Laboratorio posterior arrojó hematocrito fetal de 9%. Prueba de Kleihauer-Betke 6%, volumen estimado de sangre fetal transfundida 300 ml (% células fetales x volumen sanguíneo materno)<sup>13</sup>. La madre es dada de alta al séptimo día de hospitalización, y el neonato se mantuvo en la UCIN hasta el alta 3 meses más tarde con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica grado III de Sarnat.

### Caso Clínico 2

Paciente nulípara de 37 años, sin antecedentes mórbidos asociados. Cursando embarazo de 39+1 semanas, consulta al servicio de urgencia por disminución de la percepción de movimientos fetales desde 3 días antes. Al interrogatorio dirigido sin pérdida de líquido o sangrado por genitales, sin dinámica uterina, fiebre u otro síntoma asociado. Se solicita registro basal no estresante (figura 2) que se informa como no reactivo, con FCF basal de 150 latidos por minuto, variabilidad disminuida, patrón sinusoidal y desaceleraciones tardías. Se realiza ecografía doppler obstétrica (Figura 3) que muestra feto vivo, creciendo en percentil 10-25 según Hadlock. Se aprecia distensión vesical e imagen sugerente de ascitis fetal. Líquido amniótico normal. Doppler de arteria cerebral media (Figura 4) con peak sistólico en 115 cm/s. Se aprecia además onda cardiaca E-A invertida (Figura 5). Se indica y realiza cesárea de urgencia con el diagnóstico de anemia fetal severa. Se obtiene recién nacido de sexo femenino de 2710 grs., Apgar 9-9. Evaluación posterior informa hematocrito fetal de 18%, gases del cordón con pH: 7.2. Evoluciona con síndrome de dificultad respiratoria transitorio, y se transfunden glóbulos rojos. Control a las 24 hrs. con hematocrito de 42%, reticulocitos de 22%. Prueba de Kleihauer-Betke 1.2%, volumen estimado de sangre fetal transfundida de 60 ml<sup>13</sup>. Recién nacido evoluciona estable, y es dado de alta luego de 4 días hospitalizado.

### DISCUSIÓN

Desde el primer reporte de STFM descrito por Kleihauer<sup>14</sup> los casos comunicados en la literatura de la especialidad han aumentado significativamente

dada la relevancia clínica de esta patología. Los factores predisponentes que se han postulado incluyen preeclampsia<sup>15</sup>, procedimientos diagnósticos invasivos como amniocentesis, cordocentesis y biopsia de vellosidades coriales<sup>16,17</sup>, trauma abdominal<sup>18-20</sup>, tumores placentarios<sup>15</sup>, y maniobras como versión cefálica externa<sup>21,22</sup>. Sin embargo, más del 80% de los casos aparecen como de etiología incierta, lo cual dificulta su diagnóstico e intervención oportunos.

En los dos casos clínicos aquí comunicados no existían factores de riesgos. Ambas madres cursaban embarazos fisiológicos bien controlados y no fue posible diagnosticar precozmente la transfusión fetomaterna, sino hasta que la anemia fetal se asoció a manifestaciones clínicas por compromiso hipóxico. De hecho, en varias publicaciones el signo clínico más frecuentemente reportado (>35%) es la disminución o ausencia de movimientos fetales<sup>11,23</sup>.

Dentro de la literatura nacional publicada, cabe mencionar el trabajo publicado por Pérez-Moneo<sup>24</sup>, en el cual reportan un caso de STFM el cual presenta un factor de riesgo identificable, como lo es la versión externa. Esto nos hacen pensar que frente a procedimientos obstétricos invasivos es importante el mantener un alto grado de sospecha para pesquisar esta patología.

En relación al diagnóstico de esta patología dos son las herramientas utilizadas: ultrasonografía doppler<sup>23,25</sup> y el laboratorio<sup>26,27</sup>. La ecografía doppler es un método no invasivo capaz de pesquisar in útero las manifestaciones fetales de anemia secundaria al STFM. Para ello utiliza la medición del peak sistólico de la arteria cerebral media, valor que, según tablas estandarizadas, permite la estimación de la magnitud de la anemia. Teóricamente, un peak sistólico de ACM mayor a 1.5 MoM (múltiplos de la mediana) implica anemia fetal significativa. Es importante mencionar que esta técnica se relaciona con la experiencia del operador y presenta una tasa de falsos positivos de aproximadamente 12%<sup>23</sup>. En el caso clínico 2, el peak sistólico fue de 115 cm/s, valor mayor a 1.5 MoM, concordante con una anemia fetal severa.

Respecto del laboratorio, diversas son las técnicas utilizadas. Estas pueden clasificarse como pruebas cualitativas, Test de la Roseta, y pruebas cuantitativas, como el test de Kleihauer-Betke y la citometría de flujo. El Test de la Roseta corresponde a un análisis observacional que detecta, mediante la adición de inmunoglobulina anti-D a una muestra de sangre materna, la presencia de células RH (+) fetales circulando en el torrente sanguíneo materno RH (-).

Los anticuerpos aglutinan los eritrocitos fetales RH (+), los cuales se organizan en pequeños conglomerados en forma de rosetas, apariencia microscópica que da el nombre al test. Su principal limitación es precisamente la necesidad de una incompatibilidad de grupo materno-fetal para poder hacer el diagnóstico.<sup>28</sup>

El test de Kleihauer Betke, en cambio, es un análisis cuantitativo que busca la presencia de hemoglobina F (fetal) en el torrente sanguíneo materno. El test se basa en la resistencia fisiológica de este tipo de hemoglobina, presente en el interior del eritrocito fetal, a la dilución en medio ácido. La hemoglobina materna carece de esta resistencia a la dilución ácida, por lo cual ante la exposición de sangre materna con eritrocitos fetales (producto de una supuesta transfusión feto-materna) al medio ácido, sólo la hemoglobina fetal permanecerá indemne. Lo anterior permite que el operador identifique la proporción de eritrocitos fetales al interior del torrente materno, estimando mediante complejas fórmulas matemáticas la cantidad de sangre fetal (en mililitros) transfundida.<sup>12, 17, 29, 30</sup>. La principal limitación del método radica en la complejidad del mismo. Requiere manejo por un operador experto, y observación directa al microscopio mientras se cuenta manualmente campo a campo la proporción de eritrocitos con hemoglobina F. En ambos casos planteados, el volumen de sangre transfundida es mayor a 30 ml, valor propuesto como suficiente para considerar la transfusión feto materna como masiva. El caso número 1 presentó una hemorragia estimada de aproximadamente 300 ml, lo cual probablemente explica el resultado fetal observado.

La citometría de flujo, por su parte, es una alternativa automatizada, no operador dependiente, que permite cuantificar la cantidad de sangre transfundida mediante un mecanismo de fluorescencia. Es un test rápido, que permitiría efectuar el diagnóstico en situaciones urgentes. Su desventaja, sin embargo, radica en la escasa disponibilidad de este recurso en la práctica clínica habitual.<sup>28</sup>

Una vez establecido el diagnóstico de STFM el médico debe basar su conducta en múltiples variables, entre ellas la edad gestacional, estado fetal, disponibilidad de unidad de neonatología adecuada, entre otros. Sin lugar a duda, la interrupción del embarazo es la indicación si la gestación se encuentra cercana al término<sup>9</sup>. Cuando el embarazo, en cambio, está alejado del término y existe compromiso hemodinámico fetal, la mejor herramienta terapéutica

es la transfusión de sangre al feto, procedimiento no exento de complicaciones.

## CONCLUSIÓN

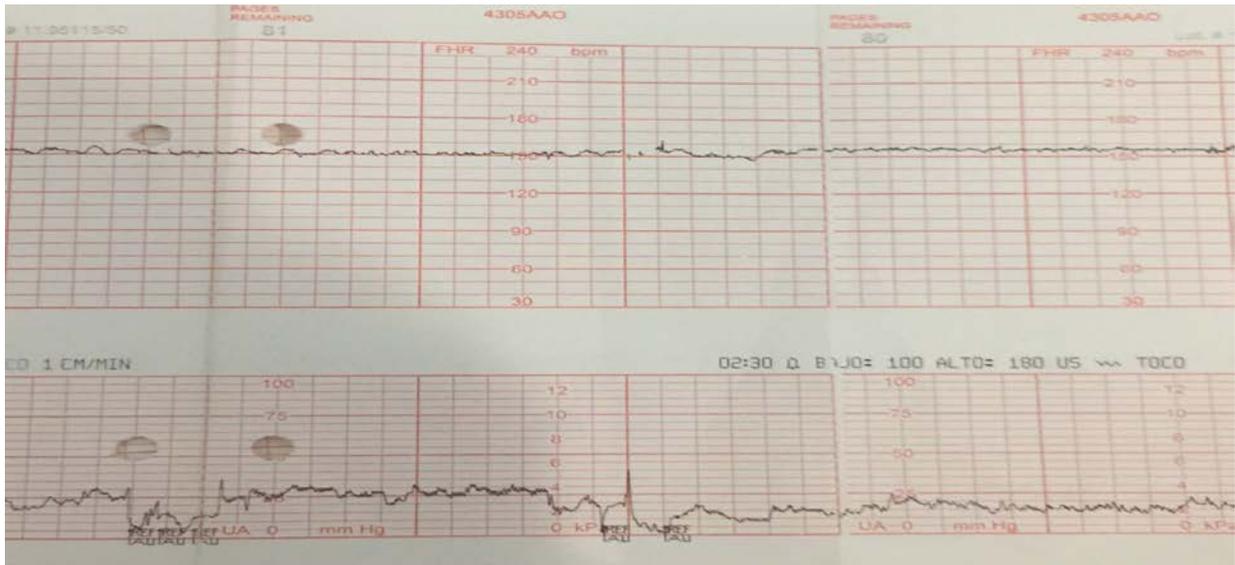
EL STFM es una patología poco frecuente, asociada a morbimortalidad fetal importante. Pese a las líneas de investigación existentes hoy en día, no ha sido posible la identificación de factores de riesgo que permitan anticipar el diagnóstico y desarrollar estrategias de prevención. La clínica es inespecífica, y se requiere la educación de signos de alarma, como la disminución de movimientos fetales. La ecografía doppler es esencial para evaluar las repercusiones fetales de la anemia secundaria para intervenir a tiempo. La decisión de interrupción deberá ser planteada caso a caso, teniendo siempre en mente la alternativa de la transfusión intrauterina como método de estabilización de la hemodinamia fetal con anterioridad a la interrupción.

## REFERENCIAS

1. WIENER, A. S. Diagnosis and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 56, 717–22 (1948).
2. CHOWN, B. The fetus can bleed; three clinicopathological pictures. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 70, 1298–308 (1955).
3. GRIMES, H. G. & WRIGHT, F. S. Fetomaternal transfusion. A case report. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82, 1371–4 (1961).
4. Chown B. Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. *Lancet* 266, 1213–1215 (1954).
5. Stefanovic, V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 28, 86–94 (2016).
6. Black, L. V. & Maheshwari, A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Semin. Perinatol.* 33, 12–9 (2009).
7. Pollack, W. et al. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 11, 333–9

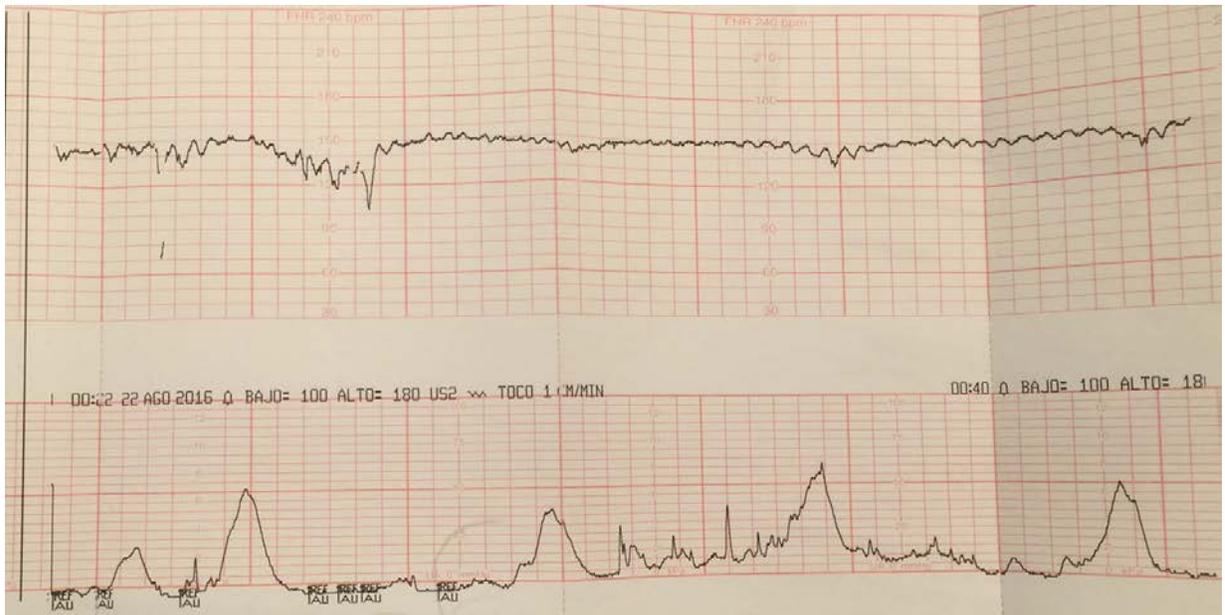
8. Rubod, C. et al. Long-Term Prognosis for Infants After Massive Fetomaternal Hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* 110, 256–260 (2007).
9. Adeniji, A. O. et al. Feto - maternal haemorrhage in parturients: Incidence and its determinants. *J. Obstet. Gynaecol.* 28, 60–3 (2008).
10. de Almeida, V. & Bowman, J. M. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet. Gynecol.* 83, 323–8 (1994).
11. Wylie, B. J. & D'Alton, M. E. Fetomaternal Hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* 115, 1039–1051 (2010).
12. Kohne, E. 50 Years Kleihauer-Betke Test. *Klin. Pädiatrie* 219, 252–253 (2007).
13. Creasy RK, Resnik R, I. J. *Maternal-fetal medicine.* 5th ed. (2004).
14. KLEIHAEUER, E., BRAUN, H. & BETKE, K. [Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear]. *Klin. Wochenschr.* 35, 637–8 (1957).
15. Kawano, R., Takemoto, S., Shimamatsu, K., Hori, D. & Kamura, T. Fetomaternal hemorrhage with intraplacental chorioangioma. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 39, 583–7 (2013).
16. Meleti, D. et al. Evaluation of passage of fetal erythrocytes into maternal circulation after invasive obstetric procedures. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 39, 1374–82 (2013).
17. Meleti, D. et al. Assessment of fetomaternal hemorrhage by Kleihauer-Betke test, flow cytometry and  $\alpha$ -fetoprotein after invasive obstetric procedures. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 39, 303–6 (2012).
18. Bickers, R. G. & Wennberg, R. P. Fetomaternal transfusion following trauma. *Obstet. Gynecol.* 61, 258–9 (1983).
19. Murphy, N. J. & Quinlan, J. D. Trauma in pregnancy: assessment, management, and prevention. *Am. Fam. Physician* 90, 717–22 (2014).
20. Rose, P. G., Strohm, P. L. & Zuspan, F. P. Fetomaternal hemorrhage following trauma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 153, 844–7 (1985).
21. Khoo, C. L., Bollapragada, S. & MacKenzie, F. Massive fetomaternal hemorrhage following failed external cephalic version: case report. *J. Perinat. Med.* 34, 250–1 (2006).
22. Boucher, M., Marquette, G. P., Varin, J., Champagne, J. & Bujold, E. Fetomaternal Hemorrhage During External Cephalic Version. *Obstet. Gynecol.* 112, 79–84 (2008).
23. Bellussi, F. et al. Diagnosis of Severe Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Cerebral Doppler: Case Series and Systematic Review. *Fetal Diagn. Ther.* 41, 1–7 (2017).
24. Patricia P., Nerea R., Cristina G., Reyes B. Síndrome de transfusión feto-materna. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 82, n. 1, p. 67-69 (2017)
25. Akalin-Sel, T., Nicolaidis, K. H., Peacock, J. & Campbell, S. Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. *Obs. Gynecol.* 84, 439–444 (1994).
26. Sandler, S. G. & Sathiyamoorthy, S. Laboratory methods for Rh immunoprophylaxis: a review. *Immunohematology* 26, 92–103 (2010).
27. Gielezynska, A. et al. Quantitative fetomaternal hemorrhage assessment with the use of five laboratory tests. *Int. J. Lab. Hematol.* 38, 419–25 (2016).
28. Kim, Y. A. & Makar, R. S. Detection of fetomaternal hemorrhage. *Am. J. Hematol.* 87, 417–423 (2012).
29. Urgessa, F., Tsegaye, A., Gebrehiwot, Y. & Birhanu, A. Assessment of feto-maternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth* 14, 358 (2014).
30. Fernandes, B. J., von Dadelszen, P., Fazal, I., Bansil, N. & Ryan, G. Flow cytometric assessment of feto-maternal hemorrhage; a comparison with Betke-Kleihauer. *Prenat. Diagn.* 27, 641–3 (2007).

Figura 1.



Monitoreo fetal no estresante caso clínico 1 que muestra variabilidad ausente con características sinusoidales.

Figura 2.



Monitoreo fetal no estresante caso clínico 2 que muestra características sinusoidales.

Figura 3.



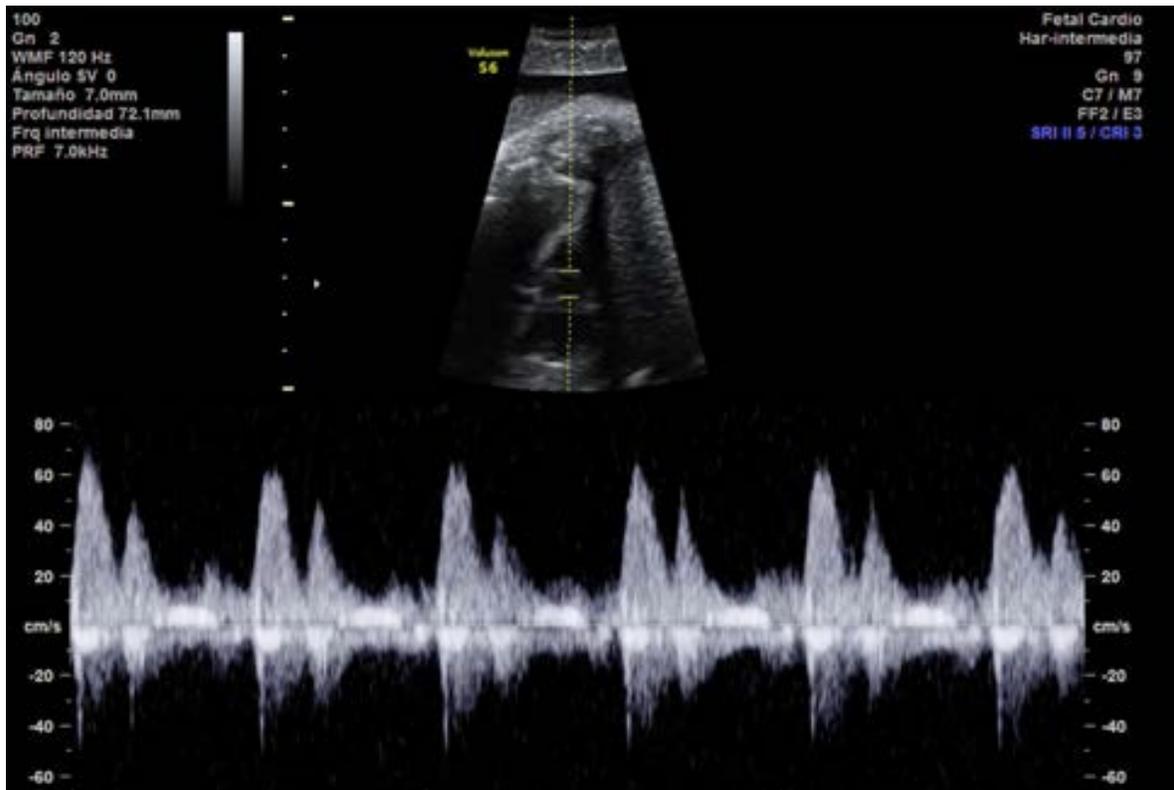
Ecografía obstétrica caso clínico 2. Se observa ascitis leve.

Figura 4.



Ecografía doppler arteria cerebral media caso 2 que muestra peak sistólico elevado y sugerente de anemia fetal. Velocidad máxima de ACM de 115 cms/seg.

Figura 5.



Ecocardiografía fetal caso clínico 2 donde se visualiza onda E/A invertida

## Casos Clínicos

### Tumor ovárico del seno endodérmico (Yolk Sac). Dolor abdominal en el puerperio inmediato como síntoma diagnóstico.

Marta Fernández Ruiz<sup>1</sup>, Manuel Pantoja Garrido<sup>2</sup>, Zoraida Frías Sánchez<sup>1</sup>, Francisco Márquez Maraver<sup>2</sup>, Enrique Rodríguez Zarco<sup>2</sup>, Almudena Perea Cruz<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología del Hospital general Santa María del Puerto (Cádiz), España

<sup>2</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España

#### RESUMEN

Los tumores del seno endodérmico ovárico (Yolk Sac), son neoplasias malignas de origen germinal, que se caracterizan por su diferenciación embriológica a partir de estructuras del saco vitelino. Son tumoraciones muy infrecuentes, de crecimiento rápido y que suelen desarrollarse en adolescentes y mujeres jóvenes, en edad reproductiva. Su diagnóstico se basa en la combinación de pruebas de imagen asociado a niveles plasmáticos elevados de marcadores tumorales como la alfafetoproteína. El manejo terapéutico es eminentemente quirúrgico (pudiendo ser conservador en pacientes con deseo genésico no cumplido), asociado a pautas de quimioterapia sistémica combinada con bleomicina, etopósido y platino. Exponemos el caso de una paciente que en el puerperio tardío, presenta un cuadro clínico de dolor, distensión abdominal y fiebre, siendo diagnosticada tras el tratamiento quirúrgico y el estudio histológico posterior, de un tumor del seno endodérmico ovárico.

**PALABRAS CLAVE:** Tumor seno endodérmico, tumor Yolk Sac, gestación, neoplasia de células germinales y embrional, dolor abdominal, puerperio.

#### ABSTRACT

Ovarian endodermal sinus tumors (Yolk Sac), are malignant neoplasms of germinal origin, which are characterized by their embryological differentiation from yolk sac structures. These tumors are very infrequent, of rapid growth and tend to develop in adolescents and young women of reproductive age. Its diagnosis is based on the combination of imaging tests associated with high plasma levels of tumor markers such as alpha-fetoprotein. The therapeutic management is eminently surgical (with a more conservative approach reserved for patients still considering later pregnancy), associated with patterns of systemic chemotherapy combined with bleomycin, etoposide and platinum. We present the case of a patient who, in the late puerperium, presents symptoms of pain, abdominal distension and fever, being diagnosed after the surgical treatment and the subsequent histological study of a tumor of the endodermal ovarian sinus.

**KEYWORDS:** Endodermal sinus tumor, Yolk Sac tumor, neoplasms germ cell and embryonal, pregnancy, abdominal pain, postpartum period.

---

## INTRODUCCIÓN

Los tumores del seno endodérmico ovárico (TSEO) son un tipo de neoplasia maligna derivada de las células multipotenciales primitivas del ovario, que se diferencian en estructuras del saco vitelino<sup>1-3</sup>. Son tumoraciones muy infrecuentes<sup>1,3-4</sup>, caracterizadas por un crecimiento muy rápido<sup>4</sup> y que suele presentarse en adolescentes y mujeres jóvenes en edad reproductiva<sup>2-6</sup>, con una prevalencia estimada del 1-3% de las neoplasias ováricas malignas<sup>1,4,7</sup>. El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de la historia clínica, exploración física, pruebas de imagen y marcadores tumorales<sup>2-3</sup>; aunque la confirmación definitiva se obtiene normalmente, tras la valoración histológica de las muestras quirúrgicas<sup>3-4</sup>. La terapia de elección en la actualidad es la cirugía combinada con quimioterapia adyuvante<sup>1,5</sup>, obteniendo en muchas ocasiones, remisiones completas de la enfermedad<sup>2</sup>.

La incidencia de esta rara patología es baja, por lo que los casos publicados sobre esta entidad son muy escasos. Además, debemos tener en cuenta que algunos signos clínicos durante el puerperio, como el dolor abdominal asociado a una prueba de imagen compatible con tumoración anexial, puede hacer necesario un estudio más completo para descartar posibles neoplasias de origen germinal, como en nuestro caso. Así pues, es imprescindible el reporte de los mismos, con el objetivo de mejorar el conocimiento y la evidencia científica, para poder aplicar en la práctica clínica un correcto diagnóstico y un tratamiento, intentando que este sea lo más conservador posible.

Presentamos el caso de una paciente joven en edad reproductiva que en el puerperio tardío, presenta clínica de dolor, distensión abdominal y fiebre, siendo diagnosticada de una tumoración anexial sospechosa de malignidad. Finalmente se confirma histológicamente que corresponde a un tumor del seno endodérmico (Yolk Sac).

## CASO CLÍNICO

Exponemos el caso de una mujer de 42 años de edad, que presenta como antecedentes personales de interés, una mutación hereditaria heterocigota del factor V de Leyden, positividad para anticuerpos anti-beta2 GP-antifosfolípido e hipotiroidismo secundario a tiroiditis autoinmune, para lo cual recibe tratamiento diario habitual con enoxaparina sódica 60 UI vía subcutánea y levotiroxina 50 mg vía oral. Intervenido

exclusivamente de apendicectomía. Dentro de su historia obstétrica, refiere 4 gestaciones obtenidas mediante técnicas de fecundación in vitro (FIV), finalizando las tres primeras en abortos durante el primer trimestre. La paciente es remitida a la Unidad de Obstetricia para el control y seguimiento de su embarazo. La gestación cursa con normalidad, presentando unos controles ecográficos de primer trimestre y semana 20 sin hallazgos destacables, visualizándose unas áreas anexiales normales en ambos exámenes. La gestación acaba desembocando en un parto pretérmino a la 28 semana y 6 días de amenorrea. Finaliza en un parto eutócico, sin complicaciones, naciendo un feto varón de 1425 gr de peso, con test de APGAR 9-9-9 y pH de arteria umbilical de 7.37. La evolución postparto precoz cursa con normalidad, recibiendo el alta hospitalaria a las 48 horas, sin haber presentado incidencias. Dos semanas después, la paciente acude al servicio de Urgencias Generales por cuadro de malestar general, astenia, distensión y dolor abdominal y picos febriles vespertinos superiores a 38°C. En la exploración física presenta un mal estado general, sin fiebre y con una tensión arterial dentro de la normalidad, con un abdomen distendido, timpanizado y doloroso a la palpación profunda. La especuloscopia y exploración vaginal son normales, con loquios escasos. En la ecografía transvaginal se visualiza el útero de tamaño y contornos normales con endometrio homogéneo. Sin embargo, a nivel anexial la prueba sonográfica muestra una tumoración de gran tamaño con aspecto neoplásico y presencia de importante cantidad de ascitis, que ocupa todo el hemiabdomen inferior. Se complementa el estudio con una tomografía axial computarizada (TAC) urgente, confirmando ésta la existencia de una tumoración dependiente de anejo izquierdo de 15 cm, altamente sospechosa de malignidad, con marcada vascularización, septos gruesos, polos sólidos y posible infiltración del epiplón mayor (**Figura 1**). Por otro lado, el útero y anejo derecho presentan un aspecto normal. Así pues, el Servicio de Ginecología Oncológica indica de forma preferente una laparotomía exploradora con biopsia intraoperatoria de la tumoración anexial, no solicitándose marcadores plasmáticos tumorales, ya que los resultados de los mismos iban a retrasar la cirugía y no cambiaban la actitud terapéutica. Durante la intervención, se observa una tumoración anexial izquierda necrosada de gran tamaño que ocupa toda la pelvis y gran cantidad de líquido ascítico peritoneal. Se realiza una anexectomía izquierda con biopsia intraoperatoria,

que es informada como cáncer de ovario de alto grado histológico. Ante este resultado, se continúa la cirugía de citorreducción mediante histerectomía total, anexectomía contralateral, omentectomía, linfadenectomía aortocava y pélvica bilateral. El procedimiento quirúrgico cursa sin incidencias y la paciente presenta una evolución postoperatoria favorable. Como únicas complicaciones menores, destacan un episodio de flebitis e infección del tracto urinario que remiten con antibioterapia, recibiendo, así, el alta hospitalaria a los 14 días de la intervención. El estudio anatomopatológico definitivo confirma que se trata de un tumor del seno endodérmico (Yolk sac tumor), ampliamente necrosado de ovario izquierdo. El anejo derecho, útero, epiplón y todos los ganglios linfáticos extirpados están libres de afectación neoplásica (**Figura 2**). El estudio citológico del líquido ascítico indica presencia de células neoplásicas compatibles con adenocarcinoma. Por otro lado, el análisis inmunohistoquímico muestra positividad para alfafetoproteína (AFP) y PanCK, con negatividad para CK7, CD30, WT1, HCG, OCT-4 y AME. Se trata, por tanto, de un carcinoma ovárico en estadio IC según la clasificación FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), pobremente diferenciado. Es remitida al servicio de Oncología Médica, que inicia tratamiento quimioterápico con taxol, carboplatino, etopósido, cisplatino y bleomicina, con buena respuesta terapéutica. Durante el seguimiento posterior la paciente presenta marcadores tumorales negativos, aunque en la TAC de control se observa una lesión nodular de 15x10x13 mm en íntima relación con la superficie peritoneal de sigma y uréter. Discutido el caso en el Comité multidisciplinar de Tumores Ginecológicos, se decide observación de la paciente y control exhaustivo mediante pruebas de imagen y estudios analíticos, dado el escaso volumen de la lesión descrita, y la imposibilidad de confirmar que se trate de un cambio residual secundario a la fibrosis postquirúrgica. Actualmente la paciente continúa en seguimiento multidisciplinar por las Unidades de Oncología Médica y Ginecológica.

## DISCUSIÓN

Los TSEO son un tipo de neoplasia maligna derivada de las células pluripotenciales del ovario, que se diferencian en estructuras del saco vitelino<sup>1-3</sup>. Representan la segunda neoplasia de células germinales maligna más común (20-22%)<sup>1,3-4</sup>, siendo la primera el disgerminoma (48%)<sup>3-4</sup> y la tercera el teratoma ovárico inmaduro<sup>2</sup>. La incidencia de tumores

de ovario en edad pediátrica es de 2.6/100.000 niñas y de 0.34/100.000 en mujeres jóvenes, siendo más frecuentes en pacientes de origen japonés<sup>4-5</sup>. Se ha descrito, además, en la literatura científica una cierta asociación de los tumores de células germinales con mujeres con gónadas disgenéticas y un importante componente cromosómico Y<sup>8</sup>. La franja de edad con mayor prevalencia se encuentra entre los 18-30 años<sup>3-4</sup>, siendo por encima de los 40 años muy infrecuente<sup>1,9</sup>, presentándose en estos casos, asociados a otros tumores ováricos, en especial al adenocarcinoma endometrial<sup>9</sup>. La etiología de los tumores germinales es actualmente desconocida<sup>4</sup>. El primero en describirlos fue *Shiller* en 1939, al definir los aspectos microscópicos pseudoglomerulares hallados en este tipo de tumores<sup>4,10</sup>. Aquello llevó posteriormente a *Teillum* a publicar por primera vez que las características histológicas de los TSEO eran similares a las del seno endodérmico de las placentas de rata, replanteando la consideración del origen embriológico de estas neoplasias<sup>4,10</sup>. Actualmente, la hipótesis más defendida asevera que proceden de células germinales primitivas que han sufrido una migración extraembrionaria fallida desde el endodermo de la vesícula vitelina, hasta las crestas genitales, en la semana 6 de la embriogénesis<sup>4</sup>. El tipo histológico de tumor dependerá del grado de diferenciación que adquieran sus células: disgerminomas cuando no hay diferenciación, carcinoma embrionario con una mínima diferenciación y tumores del seno endodérmico ovárico cuando hay diferenciación extraembrionaria<sup>3</sup>. Se ha planteado, además, en algunas revisiones que, dada la infrecuencia de este tipo de tumores, el carácter hereditario es altamente improbable<sup>4</sup>. Los síntomas más frecuentes asociados a estas neoplasias son el dolor abdominal progresivo de 2-4 semanas de evolución<sup>2,4</sup>, diagnóstico de tumoración abdominopélvica palpable<sup>2-4</sup> y rápido crecimiento del perímetro abdominal<sup>3,5,6,8</sup>. La clínica mostrada por nuestra paciente corresponde con la típica en esta entidad. Durante el primer y segundo trimestre de gestación, presentaba unos anejos normales, aunque es posible que debido a las dimensiones del útero, pudiera haber pasado desapercibido el crecimiento de una tumoración anexial, al final del embarazo. También es posible plantear, que las reacciones inmunológicas a las que diera lugar el crecimiento del tumor fueran las que provocaran el inicio del parto prematuro, aunque *Even et al* describen casos en la literatura de TSEO en gestantes donde no sólo no ocurrió esto, sino que llegaron a una gestación a

término a pesar del tratamiento quirúrgico recibido<sup>4</sup>. La ascitis se asocia a un 50% de los casos y hasta un 25% de las pacientes manifiesta síndrome febril<sup>4</sup>. La ascitis que se encontró en nuestra paciente fue muy abundante (7 litros), lo cual empeora drásticamente el pronóstico. El abdomen agudo ocurre de forma menos frecuente, pero no excepcional; esto se debe a posibles complicaciones relacionadas con hemorragias intracapsulares<sup>4</sup>, infección<sup>10</sup>, hidronefrosis por compresión del uréter<sup>1</sup>, torsión ovárica<sup>1,3-5,10</sup> o rotura del propio tumor<sup>3-4,10</sup>. Nuestra paciente, como suele ser lo habitual, no mostró complicaciones derivadas más allá de la propia clínica de abdomen agudo. Los tumores *Yolk Sac* suelen ser tumores encapsulados<sup>4</sup>, de gran tamaño (15 cm de media)<sup>2-4</sup> y limitados al ovario en el 50% de los casos (sólo un 10% presentan extensión pélvica<sup>1</sup>). Según la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO), en el momento del diagnóstico alrededor de un 55% de éstos se encuentran en estadio I<sup>4</sup> (como ocurre con nuestra paciente), mientras que el 40% presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico<sup>1</sup>. En los estadios muy avanzados, las metástasis a nivel hepático son las más frecuentes, seguidas por las ganglionares y pulmonares, que normalmente no suelen manifestarse clínicamente<sup>4</sup>. El segundo estadio en frecuencia es el estadio III (25-30%), seguido del estadio IV con un 10% y siendo excepcionales en estadio II (5%)<sup>4</sup>. El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de la historia clínica, la exploración física, las pruebas de imagen y los marcadores tumorales<sup>2-3</sup>; siendo la valoración histológica de las muestras obtenidas durante la cirugía, el mecanismo de elección para obtener una confirmación diagnóstica<sup>3-4</sup>. El diagnóstico de tumoración anexial asociado a la elevación de la AFP, es específica de un tumor con componente vitelino y nos permite relacionar la sospecha diagnóstica con una alta probabilidad de concordancia con el estudio anatomopatológico<sup>4</sup>. La AFP es el principal marcador tumoral utilizado tanto para el diagnóstico, como para la valoración de la respuesta al tratamiento (tanto quirúrgico como quimioterápico)<sup>4</sup> y el seguimiento posterior de posibles recidivas<sup>2</sup>. Existen otros marcadores útiles para el diagnóstico de este tipo de tumores, como puede ser la gonadotropina coriónica humana (HCG)<sup>2</sup> y la lactato deshidrogenasa (LDH)<sup>8</sup>. Los niveles de AFP se encuentran elevados en los tumores con componentes de seno endodérmico<sup>4</sup>, de ahí que determinar su nivel previo a la cirugía sea importante para orientar el diagnóstico y consecuentemente programar la intervención<sup>4</sup>. En

nuestro caso no se solicitó la AFP, ya que nunca se sospechó este tipo de neoplasia, y el diagnóstico se obtuvo después del análisis histológico de las muestras quirúrgicas, no teniendo tampoco sentido su cuantificación posterior, ya que no había cifras previas para realizar una comparativa útil; aunque si se utilizó para el seguimiento posterior de la paciente, encontrándose sus valores plasmáticos dentro de la normalidad durante dicho seguimiento. El estudio de imagen detallado aporta una serie de datos que nos permiten hacer un diagnóstico diferencial que nos acerque a la etiología patológica más probable, valoremos la extensión de la enfermedad y detectemos los posibles factores pronósticos, para así ejecutar un manejo activo individualizado del caso y optimicemos la planificación quirúrgica<sup>7,11</sup>. Los TSEO no manifiestan ningún patrón de imagen específico<sup>3,10</sup>, además, no se han realizado estudios radiológicos que comparen los resultados de las pruebas de imagen en este tipo de tumores con otras neoplasias malignas del ovario<sup>7</sup>. Se tratan de tumoraciones complejas con componente solidoquistico<sup>10-11</sup>, en las que la proporción de ambos elementos puede variar<sup>1</sup>. La parte sólida del tumor, generalmente, se encuentra en su periferia<sup>1</sup>. Por otro lado, el componente quístico se relaciona con la presencia de necrosis<sup>3</sup> o degeneración tisular<sup>1</sup>, lo cual pone de manifiesto su patrón de rápido crecimiento tumoral<sup>8</sup>. Son neoplasias altamente vascularizadas, sobre todo a nivel periférico<sup>1</sup>, presentando importantes áreas hemorrágicas<sup>3-4,10</sup>. En el estudio Doppler pulsado se suele observar un gran número de arteriolas con índice de resistencia (IR) de flujo bajo<sup>1,8,10</sup>. Además de la ecografía, las pruebas de imagen complementarias, como la TAC o la resonancia magnética nuclear (RMN), aportan un gran valor al proceso diagnóstico. La característica más importante de los tumores de seno endodérmico ovárico en la TAC es su gran hipervascularización tras la administración del contraste, sobre todo en las regiones sólidas periféricas<sup>7</sup>, fenómeno conocido como *'bright dot sign'*<sup>1</sup>. En la TAC sin contraste sin embargo, la parte sólida del tumor aparece isodensa con respecto al tejido muscular<sup>7</sup>. Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, es una prueba complementaria que, aunque presenta limitaciones, se considera muy efectiva en la valoración de la carcinomatosis peritoneal y en la exploración de las áreas linfáticas tanto pélvicas como aortocavas<sup>4,10</sup>. La utilización de la RMN es mucho más infrecuente en esta patología<sup>4</sup>; no obstante, presenta mayor efectividad global que la TAC con contraste a la hora

de visualizar las áreas de necrosis y hemorragia intratumoral, tan típicas de los tumores de seno endodérmico<sup>1,4,7-8</sup>. El diagnóstico definitivo es exclusivamente anatomopatológico. Histológicamente pueden mostrar características puras de los TSEO o bien mixtas con otros subtipos de tumores germinales ováricos<sup>4</sup>. Típicamente predomina la proliferación de células claras formando estructuras reticulares en panal de abeja<sup>1,4,8</sup>, intercalados con otras zonas de aspecto microquístico<sup>4</sup> y formaciones similares a las encontradas en el desarrollo embriológico precoz<sup>3</sup>. Son característicos los cuerpos de Shiler Duval<sup>1,3,6,8,11</sup>, que son estructuras de morfología similar a un glomérulo fetal<sup>3</sup>. El estroma se muestra edematoso con zonas de necrosis y hemorragia<sup>1</sup>. Los territorios mixoides están constituidos por un tejido alveolar glanduliforme, revestido de un epitelio cúbico<sup>4</sup>. El manejo terapéutico de los TSEO debe realizarse en hospitales de referencia en el tratamiento de la patología oncológica, por un equipo médico multidisciplinar y altamente especializado, dada su baja frecuencia y la dificultad que presenta en ocasiones, su diagnóstico por imagen e histológico<sup>4</sup>. La mayoría de los autores recomiendan que la cirugía inicial sea conservadora (anexectomía unilateral y debulking del tumor extraovárico)<sup>1,4</sup>, siempre que se trate de una neoplasia unilateral, en pacientes con deseo genésico<sup>3</sup> y con el objetivo de preservar en la medida de lo posible, la fertilidad de las pacientes afectadas por el tumor. Esto es asumible gracias a que estudios actuales han demostrado que no varía la supervivencia global con las terapias conservadoras, siempre que la cirugía se combine con quimioterapia adyuvante<sup>3-4,10</sup>. Por otro lado, la linfadenectomía sistemática no está indicada, ya que no mejora la supervivencia a los 5 años, comparada con las pacientes en las que no se realiza<sup>4</sup>. En aquellas mujeres que presenten enfermedad abdominopélvica diseminada y/o retroperitoneal, se recomienda cirugía citorreductora, con el objetivo de dejar la mínima enfermedad residual posible<sup>3-4</sup>. No obstante, sigue habiendo autores que apuestan por una cirugía más radical de inicio (como nuestro caso), mediante anexectomía bilateral, histerectomía total, omentectomía, linfadenectomía pélvica y aortocava<sup>2,4</sup>. En pacientes con deseo genésico cumplido o edad avanzada, puede plantearse de inicio la histerectomía total con anexectomía bilateral como tratamiento profiláctico<sup>4</sup>. En la actualidad, podemos ofrecer una cirugía mínimamente invasiva y realizar intervenciones mediante abordaje laparoscópico, sin empeorar el pronóstico y mejorando gratamente la

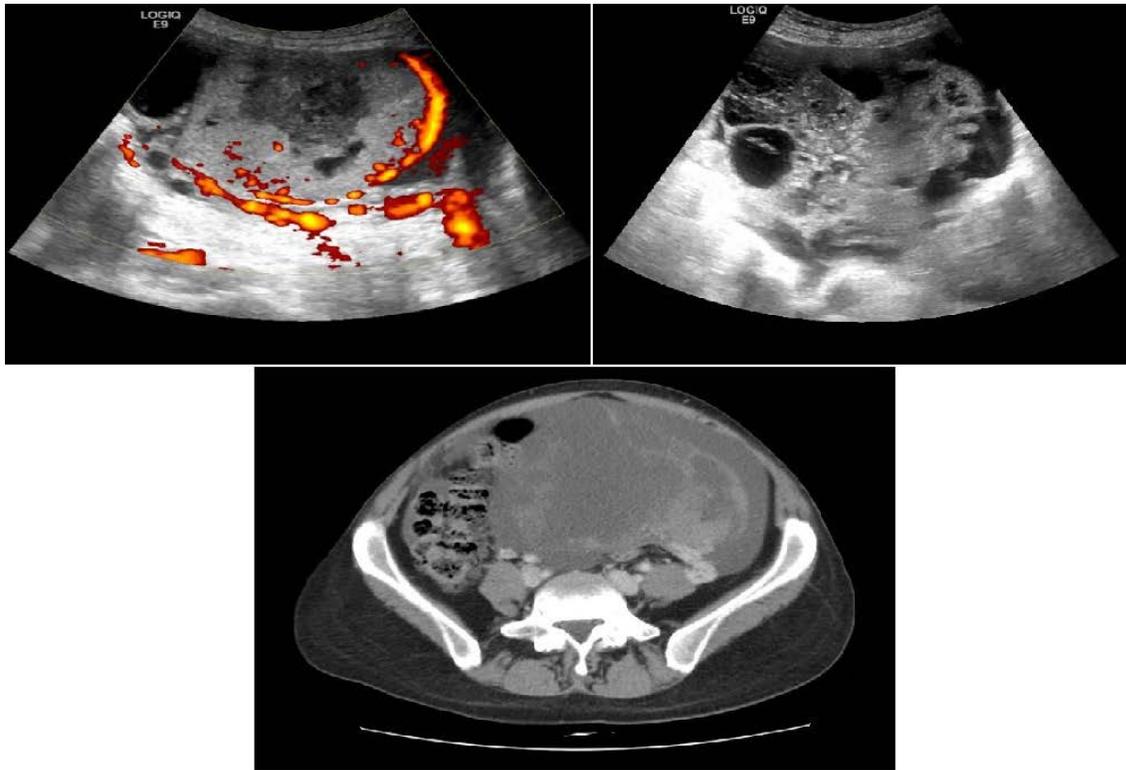
morbilidad de las pacientes, comparado con la laparotomía convencional<sup>10</sup>. Existen varias pautas de quimioterapia para el tratamiento de estos tumores, efectivas para casos primarios, metastásicos o recidivas<sup>10</sup>. Actualmente la pauta terapéutica recomendada en la bibliografía publicada, es de 3 ciclos de bleomicina, etopósido y platino coadyuvante o bien 4 ciclos, en caso de no conseguir cirugía R0 o exista presencia de metástasis a distancia<sup>4</sup>. En cuanto a la posibilidad de radioterapia se puede afirmar que los TSEO no son sensibles a este tipo de tratamientos<sup>4</sup>. En cambio, los disgerminomas son tumoraciones muy sensibles a la radioterapia, pero no es una característica común en el resto de subtipos de tumores de células germinales<sup>2,4</sup>. Por otro lado, la preservación de la fertilidad tras el tratamiento, es un tema importante a tener en cuenta en pacientes jóvenes con deseo genésico<sup>4,10</sup>. La mayoría de las pacientes con tumores unilaterales presentan una capacidad reproductiva conservada tras el tratamiento con quimioterapia<sup>3,10</sup>. Ésta puede provocar como efectos secundarios, amenorrea y trastornos menstruales hasta en un 70% de los casos<sup>4</sup>. El tiempo de recuperación de ciclos regulares depende de la duración de tratamiento, siendo normalmente de unos 6 meses de media<sup>4</sup>. Además, la posibilidad de conseguir una gestación viable en pacientes con regularidad menstrual, es un hecho demostrado<sup>4,12-15</sup>. La probabilidad de malformaciones fetales en este tipo de pacientes, está ligeramente aumentada con respecto a la población sana, como consecuencia del tratamiento quimioterápico<sup>4</sup>. El protocolo de seguimiento se basa en revisiones periódicas cada 3-6 meses, que deben incluir exploración física y control ecográfico, además de la cuantificación mensual de los niveles plasmáticos de AFP<sup>4,10</sup>, durante al menos 2 años tras finalizar el tratamiento quimioterápico<sup>3,10</sup>. En los casos de preservación del ovario contralateral, se recomienda ecografía transvaginal anual<sup>3</sup>. Clásicamente el pronóstico de los TSE ha sido infausto<sup>2,4</sup>, pero en la actualidad la tasa de supervivencia en 5 años asciende a más del 90%<sup>4</sup>. Los factores pronósticos más relevantes son el estadio tumoral en el momento del diagnóstico<sup>2,5</sup>, la capacidad de conseguir un cirugía citorreductora óptima<sup>2</sup> y la respuesta de la paciente a la quimioterapia<sup>1</sup>. Además, el descenso de los niveles plasmáticos de AFP tras el tratamiento, es considerado un factor pronóstico independiente<sup>13-14</sup>. Nuestra paciente actualmente, se encuentra estable y en seguimiento multidisciplinar oncológico.

## CONCLUSIÓN

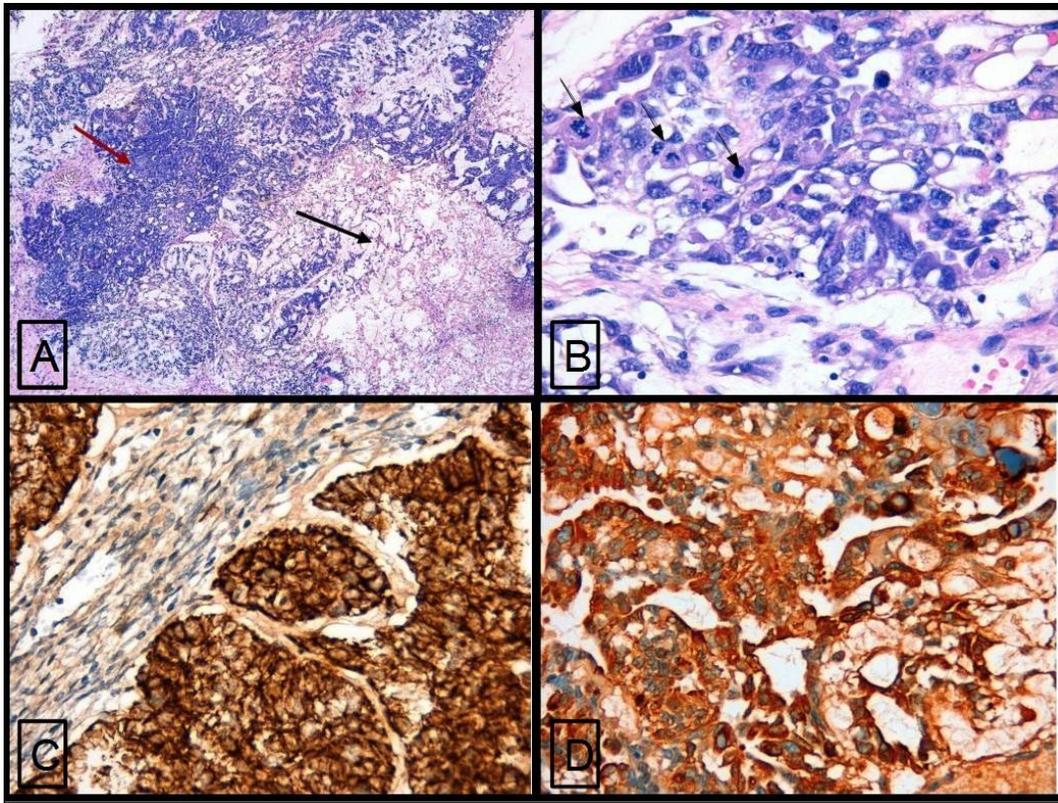
Los tumores Yolk sac se consideran neoplasias malignas potencialmente graves y de aparición infrecuente. El pronóstico depende, en gran parte, del estadio inicial y de la extensión de las lesiones en el momento de planificar cirugía. Así pues, destacamos la importancia de conocer la existencia de esta entidad e intentar un diagnóstico precoz para lograr un tratamiento efectivo y conservador, ya que la prevalencia de esta patología es, fundamentalmente, en mujeres en edad reproductiva. Además, es importante identificar precozmente los factores pronósticos para optimizar el abordaje terapéutico e intentar asegurar los mejores resultados de supervivencia, con el menor número de efectos adversos.

## REFERENCIAS

1. Van Thielen T, Degryse H, Coeman D. Yolk Sac Tumor of the Ovary. *JBR-BTR* 2013; 96: 256-257
2. Navarro M, Sotelo E, Martínez de la Ossa R, Blancas I. Tumor del Seno Endodérmico Ovárico. *Prog Obstet Ginecol* 2006; 49 (3): 150-153
3. Sharma C, Shah H, Shenoy N S, Makhija D, Waghmare M. Ovarian Yolk Sac Tumor in a Girl. Case Report. *Developmental Period Medicin* 2017; XXI (2): 101-103
4. Even C, Lhommé C, Duvillard P, Morice P, Balleyguier C, Pautier P, Troalen F, de la Motte Rouge T. Tumeurs du Sac Vitellin de l'ovaire: Revue de la littérature. *Bull Cancer* 2011; 98 (8): 963-975
5. Kojimahara T, Nakahara K, Takano T, Yaegashi N, Nishiyama H, Fujimori K, Sato N, Terada Y, Tase T, Yokoyama Y, Mizunuma H, Shoji T, Sugiyama T, Kurachi H. Yolk Sac Tumor of the Ovary: A retrospective Multicenter Study of 33 Japanese Women by Tohoku Gynecology Cancer Unit (TGCU). *Tohoku J. Exp. Med* 2013;230 : 211-217
6. Vasenwala S, Sabzposh NA, Ansari H, Haider N, Parveen, Ahmed M. Ovarian Yolk Sac Tumor with Granulomatous Reaction Resembling Tuberculosis: A Unique Presentation. *Turk Patoloji Derg* 2016; 32: 126-129
7. Yang-Kang L, Yu Z, Jian-Bang L, Gui-Xiao X, Ai-Qun C, Xiu-Guo Z, Guo-Jun Z. CT Imaging of Ovarian Yolk Sac Tumor with Emphasis on Differential Diagnosis. *Scientific Reports*.
8. Hung JH, Shen SH, Hung J, Lai CR. Ultrasound and Magnetic Resonance Images of Endodermal Sinus Tumor. *J Chin Med Assoc* 2007; 70 (11): 514-518.
9. Varia M, McCluggage G, Oommen R. High Grade Serous Carcinoma of the Ovary with a Yolk Sac Tumor Component in a Postmenopausal woman: Report of an Extremely Rare Phenomenon. *J Clin Pathol* 2012; 65: 853-854
10. Guida M, Pignata S, Palumbo AR, Miele G, Marra ML, Visconti F, Zullo F. Laparoscopic Treatment of a Yolk Sac Tumor: Case Report and Literature Review. *Translational Medicine* 2013; 7(1): 1-5
11. Yang-Kang L, Yu Z, Jian-Bang L, Gui-Xiao X, Ai-Qun C, Ruo Wei C, Ming Yao W. Radiological-Pathological Correlation of Yolk Sac Tumor in 20 Patients. *Acta Radiologica* 2016; 57 (1): 98-106.
12. Pafilis I, Haidopoulos D, Rodolakis A, Vlachos G, Voulgaris Z, Sotiropoulou M, Antsaklis A. Management of a Pregnancy Complicated by Yolk Sac Tumor. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 208: 803-806
13. De la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, Rey A, Gouy S, Leary A, Haie-Meder C, Kerbrat P, Cauline S, Fizazi K, Lhommé C. Prognostic Significance of an Early Decline in Serum Alpha-Fetoprotein During Chemotherapy for Ovarian Yolk Sac Tumors. *Gynecologic Oncology* 2016; 142: 452-457.
14. Nasioudis D, Chapman- Davis E, Frey MK, Caputo TA, Holcomb K. Management and Prognosis of Ovarian Yolk Sac Tumors; an Analysis of the National Cancer Data Base. *Gynecologic Oncology*. 2017: (147)2: 296 – 301.
15. Makris GM, Fotiou A, Chrelas G, Battista MJ, Chrelas C. Given Birth After Fertility Sparing Treatment for a Yolk Sac Tumour: Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017; 11 (8): QD12-QD13.



**Figura 1:** Imágenes del estudio radiológico de la paciente, previo a la cirugía



**Figura 2:** Estudio inmunohistopatológico en el que se pone de manifiesto la presencia de varios patrones, reticular y micronodular-sólido. Se aprecia un elevado número de mitosis y un marcado pleomorfismo celular. Inmunotinción para pancitoqueratina y AFP. A) Imagen panorámica con tinción de hematoxilina-eosina a 40x. Se pone de manifiesto la presencia de varios patrones, entre los que destacan el patrón reticular (flecha negra) y micronodular-sólido (flecha roja). B) Imagen con tinción de hematoxilina-eosina a 400x. Se aprecia un elevado número de mitosis y un marcado pleomorfismo celular, con núcleos hiper cromáticos, irregulares con nucléolos prominentes. C) Inmunotinción a 400x para pancitoqueratina. D) Inmunotinción a 400x para pancitoqueratina y AFP.