

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología



"Belleza del Sur"
Autora: Xoemara Gutierrez

Editoriales

Artículos de revisión

Cartas al editor

Trabajos originales

Revista de revistas

Casos clínicos

Editorial

Muerte fetal intrauterina: Un evento devastador que nos convoca a mejorar las estrategias de monitoreo sobre eventos adversos en pos de desarrollar estrategias de prevención.

La muerte fetal intrauterina es un evento devastador, aciago tanto para la familia como para el equipo médico. Es un cáliz muy amargo que nos descoloca y nos pone en una realidad no esperada. Para la familia, especialmente para la madre, la muerte de un hijo provoca un enorme sentimiento de pérdida y muchas veces de culpabilidad. Más importante aún, es un evento tan calamitoso que tiene un impacto psicológico enorme poniendo a prueba la relación médico paciente, y entre familiares, además de aquellas establecidas entre usuarios-clientes con proveedores y prestadores de salud. Para el médico constituye un gran desafío el explicar el evento adverso actual y prevenir uno futuro. Cuando los controles prenatales han sido adecuados y los exámenes de laboratorio están dentro de los parámetros normales, es difícil anticipar este final y menos comprender la génesis de dicho desenlace y por tanto, definir estrategias futuras que garanticen un resultado distinto en el embarazo siguiente.

La muerte fetal es la principal causa de la mortalidad perinatal en Chile y en el mundo. De hecho, la tasa de mortinatalidad es igual o superior a la tasa de mortalidad neonatal y las cifras superan los 4 a 5 millones de mortinatos ocurriendo en el tercer trimestre de la gestación. Un estudio de Lancet con datos obtenidos de 190 países del mundo estiman una tasa de mortinatalidad global de 23.9 y 25 por mil nacidos vivos en los países desarrollados y en los países en vías del desarrollo, respectivamente¹. Sin embargo, tal similitud de indicador entre países con distinto nivel de desarrollo resulta engañosa y se explica en el gran déficit de registro que existe en los países del tercer mundo, una tarea pendiente para todos ellos y que impacta en la definición de políticas públicas vinculadas a la salud de la mujer.

La mayoría de las clasificaciones sobre causas de mortinatalidad se basan en la autopsia fetal que conlleva además una serie de estudios de laboratorio, incluyendo análisis genéticos y/o de biomarcadores, estudios anatómo patológicos (feto y placenta) y radiológicos (al feto). Para ciertas condiciones, el establecer la causalidad puede implicar realizar estudios a los padres y eventualmente hacer estudios de linaje. Muchas veces tales estudios encarecen el proceso sin mejorar la precisión diagnóstica. Dentro de los métodos para lograr una clasificación eficiente, y probablemente costo efectiva en países menos desarrollados, se encuentra el CORM (Condición Obstétrica Relevante de la Muerte fetal). El CORM considera el análisis conjunto por parte del obstetra y patólogo de los datos clínicos, de laboratorio e incorpora el estudio histopatológico de la placenta como una de las variables fundamentales². A través de dicho método es posible identificar un porcentaje de causas evitables conocidas y otras no prevenibles minimizando los casos catalogados como de origen desconocido.

Lamentablemente, muchas veces no se realizan estudios para establecer causalidad porque el equipo médico a cargo no realiza consejería sobre la importancia de dicha acción hacia una madre y su familia que se enfrenta al dolor, inundados de sentimientos negativos y que a su vez, demanda explicaciones.

Como médicos aspiramos a una maternidad segura que propenda al mejor resultado perinatal para el binomio madre-hijo/a. Una parte importante para el proceso de prevención de eventos adversos obstétricos vinculados a mortalidad es lograr establecer con la mayor precisión posible la causa de dicha muerte. Esto es crítico para evitar su recurrencia. Con dicha finalidad, toda maternidad debiese contar con registros y protocolos de

monitoreo de dichos casos. Este proceso facilita la revisión y evaluación de las acciones para permitir eventualmente mejorar los procesos a fin de minimizar los casos de muerte fetal evitable. El análisis de dichos casos no busca establecer culpabilidad o responsables sino identificar acciones, tanto por parte del equipo médico o familia, en las cuales hubo falla y se requieren mejoras o cambios. Esto puede incluir protocolos clínicos de manejo y proceso de entrega de información y educación a la paciente y su familia. También es claro que todas estas acciones buscan aumentar la seguridad y minimizar la ocurrencia del evento adverso. Aunque no logre garantizar el éxito, contribuye a mitigar la culpa y dolor de todos frente a lo claramente evitable.

Felicitemos al grupo de Ovalle y colaboradores quienes nos presentan en este número su experiencia³. Ellos contribuyen al conocimiento sobre esta materia, sobre el uso y factibilidad de implementación de metodologías como el CORM en nuestro medio público/privado y demuestran que el trabajo exhaustivo, serio y comprometido puede ser replicado en otros centros del país para así aliviar en algo el dolor presente y reducir la incertidumbre futura que experimentan la madre y su familia en la muerte inesperada del hijo anhelado.

REFERENCIAS

1. GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1725–1774.
2. Ovalle A, Fuentes A, Chacón V, Espinoza C, González R, Kakarieka E et al. Método de clasificación de mortinatos según condición obstétrica relevante de la muerte fetal, en un hospital público de Chile (Método CORM) *Rev Med Chile* 2016; 144: 1020-1028
3. Ovalle A, Valderrama O, Alvarado J, Kakarieka E. El método de clasificación de mortinatos “condición obstétrica relevante de la muerte fetal” (CORM) reduce la frecuencia de muerte fetal de causa inexplicable.

Dr. Eghon Guzmán B.
Past-Presidente
SOCHOG

Trabajos Originales

El método de clasificación de mortinatos “Condición Obstétrica Relevante de la Muerte Fetal” (CORM) reduce la frecuencia de muerte fetal de causa inexplicable.

Drs. Alfredo Ovalle S¹, Oscar Valderrama C¹, Jorge S. Alvarado Ch¹, Elena Kakarieka W².

¹ Servicio y Departamento de Obstetricia, Ginecología y Neonatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

RESUMEN

Introducción: La muerte fetal (MF) es el principal contribuyente de la mortalidad perinatal. **Objetivo:** Analizar la eficiencia del método de clasificación de mortinatos, condición obstétrica relevante de la MF (CORM). **Métodos:** Estudio cohorte retrospectivo, de las MF ocurridas en la Maternidad del Hospital San Borja Arriarán durante 10 años. Los datos provienen de los informes de las auditorías de mortinatos. Se aplicó el método de clasificación CORM, que usa la biopsia placentaria, los datos clínicos y de laboratorio analizados por un obstetra y un patólogo. **Resultados:** Ocurrieron 56.130 nacimientos y 479 MFs. Tasa de MF, 8,5 por 1000 nacimientos. Se identificaron el 93,5% de las condiciones obstétricas de MF y 6,5% fueron inexplicables. Las más frecuentes fueron: infección bacteriana ascendente (IBA) 24,9%, anomalía congénita 18,0%, y patología placentaria 14,0%. La restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCIU) se presentó en el 49,7% de los mortinatos, la mayoría 93,7%, fue secundaria a condición obstétrica primaria. La asfisia durante el parto fue el 0,8% de los mortinatos y se presentó en embarazos de término. El parto prematuro (PP) representó el 80% de los casos de MF. La condición más frecuente asociada con PP fue IBA (38,5% y 38,2% de las MF menores de 30 semanas y menores de 1000 gramos respectivamente). **Conclusiones:** El método clasificación de mortinatos CORM, es más eficiente que los métodos convencionales en detectar la causa de MF porque identifica la mayoría de las condiciones obstétricas responsables de la MF. Es reproducible, requiere estudio histopatológico de la placenta y no de autopsia fetal. Permite elaborar guías de prevención por causa.

PALABRAS CLAVE: Sistemas de clasificación, muerte fetal, prevención.

SUMMARY

Introduction: Stillbirth is the main contributor to perinatal mortality. **Aim:** To analyze the efficiency of the method for classification of fetal death (FD), "obstetric condition relevant to the death (OCRD). **Methods:** Retrospective cohort study of the FD that occurred in the Maternity Hospital of San Borja Arriarán for ten years. The data comes from the reports of the stillborn audits. We applied the classification method OCRD, which uses placental biopsy, clinical and laboratory data analyzed by a single obstetrician and a single pathologist. **Results:** 56,130 births and 479 FD occurred. FD rate, 8.5 per 1000 births. We identified 93.5% of the obstetric conditions of FD and 6.5% were unexplained. The most frequent were: ascending bacterial infection (ABI) 24.9%, congenital anomaly 18.0%, and placental pathology 14.0%. The intrauterine fetal growth restriction (IUGR) was present in 49.7% of the stillbirths, the majority 93.7%, was secondary to primary obstetric condition. Asphyxia during delivery was 0.8% of the stillbirths and occurred in term pregnancies. Preterm birth (PB) represented 80% of FD cases. The most frequent condition associated with PB was ABI (38.5% and 38.2% of the FD less than 30 weeks and less

than 1000 grams respectively). Conclusions: The OCRD stillbirth classification method is more efficient than conventional methods in detecting the cause of MF because it identifies most of the obstetric conditions responsible for FD. It is reproducible, requires histopathological study of the placenta and not fetal autopsy. It allows developing guidelines of prevention for cause.

KEY WORDS: Classification systems, stillbirth, prevention.

INTRODUCCIÓN

La muerte fetal (MF) es el mayor contribuyente de la mortalidad perinatal en el mundo. En la mayoría de los países, la tasa de mortinatalidad es igual o superior a la tasa de mortalidad neonatal, con cerca de 3 millones de MF en el tercer trimestre (1,2). Si se agregan los mortinatos del segundo trimestre, esta cifra se incrementa a más de 5 millones por año en todo el mundo (3).

En el hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA) la tasa de MF aumentó desde 6.8 en 2008, hasta 10.2 por mil nacidos en 2016 con participación de la migración que ha crecido durante los últimos años (Sistema Informático Perinatal. OPS/OMS CLAP, datos no publicados).

Los diferentes sistemas de clasificación de mortinatos actuales que ocupan la causa final o primaria de MF determinada preferentemente por la autopsia fetal, no son suficientemente eficientes, porque no identifican la causa de MF en la mayoría de los casos lo que impide hacer normas de prevención adecuadas que permitan reducir este resultado adverso(4-13).

Reportan con frecuencia muertes inexplicables y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) de origen no precisado (4-13). Además, emplean la asfixia fetal (3,14,) y el parto prematuro (15,16) como causas primarias de MF, cuyos orígenes variados dificultan la clasificación de la MF y la elaboración de normas de prevención. Estos argumentos posiblemente han participado para que las tasas de MF permanezcan elevadas en el mundo (5,10,11).

Para priorizar las intervenciones y mejorar los resultados perinatales, es necesario tener un método que identifique la condición obstétrica que origina los eventos que conducen a la MF (aquella que en su ausencia no ocurre el óbito), probablemente la mejor forma de prevenir este resultado adverso (10,17,18).

En el HCSBA desde hace algunos años ocupamos el método, "condición obstétrica relevante de la muerte" (CORM), basándonos en los antecedentes obstétricos y biopsia placentaria (19). El análisis histopatológico de la placenta permite conocer el daño

de este órgano causado por la condición obstétrica originaria de la MF (12,13,16,19). Estas lesiones placentarias, habitualmente específicas, permiten aclarar cuál es la causa que participa en la muerte intrauterina (12,13,16,19). Su conocimiento nos ayuda a elaborar estrategias de prevención por causa para evitar mortinatos futuros (16).

El objetivo de este trabajo es analizar la eficiencia del método de clasificación de mortinatos, condición obstétrica relevante de la MF, que permite identificar la causa originaria de la mortinatalidad.

MÉTODOS

Los datos del estudio provienen de la base de datos de los informes de auditoría de muerte fetal, realizados por uno de los autores (AO), entre el 1º de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017 en el Servicio de Obstetricia, Ginecología y Neonatología del Hospital San Borja Arriarán.

Datos incluidos: fecha del nacimiento, edad gestacional, datos maternos (edad, paridad, clínicos, laboratorio, ultrasonográficos), cálculo del percentil por edad gestacional, sexo y peso al nacer del recién nacido (RN), detalles de embarazo para determinar la condición de muerte fetal y biopsia placentaria. El cálculo del percentil se hizo mediante las curvas Pittaluga-Alarcón (20,21), curvas antropométricas de población chilena. Se estimó como RCIU el peso al nacer < del percentil 10. Se incorporaron embarazos desde las 22 semanas con edad gestacional segura, calculada por ultrasonografía precoz.

El Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Central aprobó la realización de este trabajo.

Clasificación de las muertes fatales

Nuestro sistema de clasificación se basó en métodos propuestos anteriormente (12,13,16) que permitieron desarrollar el sistema CORM(9) (condición obstétrica relevante de la muerte) utilizando los datos obstétricos (clínicos y de laboratorio) y los hallazgos histopatológicos placentarios. Este método nos permitió conocer la condición obstétrica originaria de la muerte (5,10,17).

Con dos o más condiciones presentes, se seleccionó aquella de mayor importancia asociada con la muerte. El estudio histopatológico fue realizado por un patólogo (EK).

A) Condición materna

Enfermedad

1. Síndrome hipertensivo (SH): PE, hipertensión arterial crónica (HAC), con algunas condiciones clínicas: DPPNI, síndrome de HELLP, RCIU, asociado con algunos hallazgos placentarios: infarto vellositario, arteriopatía de vasos deciduales, hematoma retroplacentario, hemorragia intervellositaria, endovasculitis hemorrágicas de vasos fetales, vasculopatía fetal trombótica, trombosis intervellositaria, maduración acelerada (22,23).

2. Diabetes: Mellitus (DM) o gestacional (DG), asociada con algunos hallazgos placentarios: edema e inmadurez vellositaria, maduración vellositaria retardada, vellosidades avasculares, arteriopatía fetal trombótica, infarto vellositario, hematoma retroplacentario, hemorragia intervellositaria, corangiosis(24).

3. Obesidad: Índice de masa corporal > 30 kg/ m², con o sin hipoxia crónica (RCIU) y algunos hallazgos placentarios: inmadurez, retraso madurez y edema vellositario, vellosidades avasculares, arteriopatía fetal trombótica, depósito masivo de fibrinoide perivellositario, infarto del lecho placentario, hemorragia y hematoma retroplacentario (25,26).

4. Drogas: Consumo prolongado de cocaína, pasta base, marihuana, tolueno, alcohol, tabaco y otras durante el embarazo, RCIU severo, con o sin DPPNI y con hallazgos placentarios: infarto vellositario, hemorragia y hematoma retroplacentario (27,28).

5. Lupus eritematoso sistémico (LES): Cuadro clínico y de laboratorio compatibles (29).

6. Colestasia intrahepática del embarazo (CIE): Cuadro clínico y de laboratorio compatibles (30).

7. Isoinmunización: por anticuerpos del sistema Rh (anticuerpo anti-D, anti-E), del sistema LMN (anticuerpo anti-M) y por otros anticuerpos (31).

8. Otras, Trombofilia: Cuadro clínico de trombosis (de extremidades o tromboembolismo pulmonar), anticuerpos antifosfolípidos positivos, con DPPNI, con o sin RCIU y con hallazgos placentarios: hemorragia y hematoma retroplacentarios, infartos vellositarios, depósito de fibrina intervellositaria, vasculopatía fetal trombótica y trombosis intervellositaria (32).

Otras enfermedades: hipertiroidismo, enfermedad renal crónica, embolía de líquido amniótico, trauma por accidentes, púrpura de Schönlein-Henoch,

epilepsia, shock séptico, muerte materna, aneurisma, PTI, enfermedad de Steinert, y otras.

Infección

Ascendente

9. Bacteriana (IBA): Embarazo con algunas condiciones clínicas: rotura prematura de membranas (RPM), corioamnionitis clínica, sangrado vaginal con desprendimiento amniocorial, infección cérvicovaginal (ICV) por Streptococcus Grupo B(SGB), infección del tracto urinario (ITU), DPPNI, cérvix < 15 mm medido por ultrasonografía, membranas prolapsadas bajo el orificio cervical externo (16,32-35) y con hallazgos placentarios agudos: corioamnionitis histológica (CH), funisitis, intervellositis (22,33-37).

10. Micótica: Hallazgos placentarios agudos: corioamnionitis, funisitis, intervellositis por candida sp.

Transplacentaria

11. Viral: Infección viral materna, con o sin RCIU, con o sin hidrops fetal y hallazgos placentarios: vellositis crónica, con o sin necrosis, vellosidades con cambios citopáticos sugerentes de infección viral, intervellositis crónica, corioamnionitis crónica (22,32,34).

12. Sífilis: Infección materna, con o sin infección congénita, con o sin hidrops fetal y con hallazgos placentarios: hidrops placentario, vellositis crónica, arteritis obliterante (21,33,35).

13. Listeria monocytogenes: Infección materna febril por L. monocytogenes aislada en sangre materna y/o placenta y hallazgos placentarios: vellositis, perivellositis abscedada, microabscesos en vellosidades, corioamnionitis, funisitis (33,35).

14. Enfermedad periodontal: Diagnóstico odontológico de periodontitis generalizada, severa y asociada con vellositis, intervellositis aguda en los hallazgos placentarios (38).

15. Otras

B) Condición fetal

Anomalía congénita

1. Cromosómicas (11,39) (con malformaciones múltiples habitualmente). Síndrome de Turner (XO), trisomías 13, 18, y 21, confirmadas por cariograma realizado en líquido amniótico o sangre fetal y otros defectos cromosómicos sugeridos por hallazgos placentarios: v vellosidades inmaduras con cambios hidrópicos, inclusiones trofoblásticas, trofoblasto hipoplásico, y calcificaciones de membranas basales

2. No cromosómicas (malformaciones de un órgano o sistema). De causa multifactorial, por factores ambientales, enfermedades maternas, agentes infecciosos, físicos, químicos, uso de medicamentos o mecánicos.

RCIU. 3. De condición no precisada.

Hidrops. 4. De condición no precisada.

Embarazo múltiple (monocorial biamniótico) 5. Síndrome de Transfusión feto-fetal (STFF). 6. RCIU selectiva.

C) Condición placentaria

Patología placentaria

1. DPPNI primario: Separación de la placenta del útero, en ausencia de patología materno-fetal y con lesiones placentarias: hematoma y hemorragia retroplacentaria, hemorragia subcorial, infartos vellositarios, trombosis intervellositaria (12,33,39-41).

2. Alteraciones circulatorias maternas y fetales y RCIU: Ausencia de patología materno-fetal, con RCIU, con o sin DPPNI, con lesiones placentarias: arteriopatía fetal trombótica, trombosis intervellositaria y arterial fetal, depósito aumentado de fibrinoide perivellositario, infartos vellositarios, hemorragia y hematoma retroplacentario (22,39-41).

3. Deciduitis, vellositis crónica y RCIU: Ausencia de patología materno-fetal, con RCIU y con lesiones placentarias: deciduitis crónica linfoplasmocitaria, corioamnionitis crónica, perivellositis y vellositis crónica, trombosis intervellositaria (22,42).

4. Otras y RCIU: Ausencia de patología materno-fetal, con RCIU y con lesiones placentarias: edema vellositario, corangiosis.

5. Patología del cordón umbilical: Circular, nudo, trombosis y/o ruptura, hiperrotación, prociencia, hematoma, inserción velamentosa (39-41).

D) Condición uterina

Malformación uterina, trauma del parto, parto provocado, rotura uterina y ausencia de patología materno-fetal (22).

E) Asfixia durante el parto de término

Embarazo sin patología materna, fetal, placentaria y asfixia por atención obstétrica deficiente.

F) No clasificable, no precisable

Casos en que los antecedentes obstétricos e histopatológicos placentarios no son suficientes para aclarar la condición asociada a la muerte fetal (12).

Análisis estadístico de los datos. Expresión de resultados

Estudio descriptivo. Los resultados se expresan en términos de frecuencia (porcentual) o de medias con su respectivo error estándar. Frecuencia, de la condición obstétrica identificada como responsable de la MF, de la condición obstétrica no identificable de MF y de las condiciones causantes de RCIU, del PP y de asfixia.

Resultados

Este estudio incluyó 56.130 nacimientos, el 75.3% (42.261) de madres chilenas y el 24,7% (13.869) de madres extranjeras. Los mortinatos fueron 479(8.5 por 1000 nacimientos), 384(9.1 por 1000 nacimientos) de madres chilenas y 95(6.8 por 1000 nacimientos) de madres extranjeras.

En la tabla 1 se presenta la Clasificación de la MF según Método CORM.

En la figura 1 se mencionan las tasas de mortalidad fetal en el HCSBA total y por nacionalidad de las madres en el período 2008-2017. Tasa de MF, 8.5 por 1000 nacimientos.

Se identificaron el 93,5% de las condiciones obstétricas asociadas con la MF y la proporción de mortinatos inexplicables fue 6,5% de los casos. Las condiciones más frecuentes de MF fueron: a) IBA, 24.9% (119/479). La IBA se presentó en el 38.5% (89/231) de los menores de 30 semanas y en el 38.2% (76/199) de los menores de 1000 gramos. El 74.8% (89/119) de la MF por IBA son menores de 30 semanas y el 63.9% (76/119) son menores de 1000 gramos; b) Anomalia congénita 18.0%(86/479), cromosómica 57 casos: trisomías, 13(2), 18(12), 21(7), síndrome de Turner(7), otras malformaciones múltiples sin cariograma(29) y no cromosómicas(29); c) Patología placentaria 14.0% (67/479), DPPNI(22), placenta previa(2), patología placentaria (43); d) SH 12,6% (60/479), PE(47), HAC(13); e) Otra enfermedad materna 6.9%(33/479), consumo drogas(6), LES(5), CIE(3), isoimmunización(3), trombofilia(3), trauma por accidente(2), hipertiroidismo(2) y enfermedad renal crónica, embolia de líquido amniótico, púrpura de Schönlein-Henoch, epilepsia, shock séptico, muerte materna, aneurisma, PTI, enfermedad de Steinert, 1 caso c/u; f) Embarazo múltiple 3.5% (17/479, STFF(11), RCIU selectiva(6); g) Diabetes 3.3% (16/479), DM(8), DG(8); h) Infección transplacentaria 3.1% (15/479), sífilis(4), virales varias(4), L. monocytogenes(3), parvovirus B19(2), CMV(1), enfermedad periodontal(1)

La asfixia durante el parto de término por atención obstétrica deficiente fue el 0,4% (2/479) de las muertes. Las demás asfixias se incluyeron en las situaciones obstétricas originarias de MF.

La RCIU se presentó en 49.7% (238/497) de los mortinatos. El 93.7% (223/238) fue secundaria a la condición obstétrica identificada como relevante de la muerte. El 6.3% (15/238) se clasificó como RCIU de condición no precisada (Tabla 2).

En la Tabla 3 se analizan las características de la población en estudio. Antes de las 37 semanas ocurrió 80% de los mortinatos (383), antes de las 34, 66.0%

(316) y 48,2% (231) antes de las 30 semanas. El 56,8% de los óbitos pesó menos de 1.500 g al nacer, 78,5% menos de 2.500 g y 21,5% más de 2.500 g. La IBA 26,1% y la anomalía congénita 18,8%, fueron las condiciones obstétricas más frecuentes en los PP. Hubo 11 casos con restricción de crecimiento muy severa al nacer (< de 400 g): 5 casos de SH, 3 patologías placentarias y 3 de otras causas.

Discusión

De acuerdo a los resultados de este estudio el método de clasificación de mortinatos CORM, que usa la biopsia placentaria, los datos clínicos y de laboratorio, es más eficiente que los sistemas de clasificación de MF tradicionales, en identificar la causa o condición obstétrica originaria de muerte.

En esta serie la condición obstétrica relevante de la MF se conoció en el 93,5% de los casos y en el 6,5% las causas fueron inexplicables y muy superior a resultados obtenidos con otras clasificaciones que encuentran 62% de muertes explicables (4) y 15,2% de muertes inexplicables (10). Las condiciones más frecuentes de MF fueron IBA (24,9%), anomalía congénita y patología placentaria. La RCIU se ha considerado como causa principal de MF en publicaciones con clasificaciones convencionales y su frecuencia oscila entre 8,1% (11) y 49% (43), estimándose innecesario el conocimiento de la condición obstétrica originaria de la RCIU. En esta serie la RCIU se presentó en el 49,7% de los casos y en su mayoría 93,7%, fue secundaria a condición obstétrica específica, como patología placentaria, SH, anomalía congénita, las más frecuentes. La asfixia-hipoxia fetal en este estudio se identificó raramente (0,4%), y sólo en el parto de término asistido deficientemente, porque las otras causas de asfixia fueron clasificadas en las diferentes patologías obstétricas que la originaron.

El nacimiento prematuro en este trabajo representó el 80% de los casos de MF y constituyó la situación más importante asociada con la mortinatalidad. Dos tercios de los PP fueron tempranos (menor de 34 semanas) y ocurrieron por diferentes condiciones obstétricas, siendo la IBA la más frecuente (13,16,19). El hallazgo placentario de corioamnionitis y principalmente de funisitis en estos casos confirma la presencia inequívoca de invasión microbiana de la cavidad amniótica (IMCA) y evidencia contundente de la participación de la IBA (47). Esta condición de MF, está descrita ocasionalmente en las clasificaciones convencionales. La importancia de señalarla como

causa originaria de MF es por su elevada frecuencia en hospitales públicos de Chile.

El logro de este trabajo, aumento notable de las causas de MF explicables y por consiguiente disminución de las inexplicables, está en la línea que proponen actualmente Recode, Goldenberg y Dudley, et al (10,17,18), que recomiendan usar el método que permite identificar la principal causa obstétrica de la MF (aquella que en su ausencia no ocurre el óbito) y la secuencia de eventos que llevan a la muerte, porque probablemente constituye la mejor forma de prevenir este resultado adverso.

El método CORM usa como pilar fundamental el estudio histológico placentario, mencionado en aisladas clasificaciones actuales (4,5,9-11), que permite identificar, la mayoría de las veces la condición obstétrica relevante que lleva a la MF (12,13,16,19). Los hallazgos de la autopsia fetal en estos casos suelen ser no tan específicos (44,45). Además la autopsia fetal tiene otros inconvenientes, se hace excepcionalmente en algunos países (46), por falta de recursos y especialistas o por la negativa frecuente de la familia y además no modifica la proporción de nacidos muertos inexplicables (4,44,45).

El sistema CORM con el conocimiento de la mayoría de las causas de MF, permite elaborar guías y normas de prevención por causa (13,16,19), que en el futuro constituirán la base para disminuir la MF (5,10,11) y posiblemente el parto prematuro y la muerte neonatal precoz del niño prematuro (48).

CONCLUSIONES

Recomendamos el uso del método clasificación de mortinatos CORM, por sus beneficios. Es más eficiente que los métodos convencionales porque identifica la condición obstétrica relevante de la MF y las condiciones responsables de RCIU, del PP y de asfixia. Es reproducible, requiere estudio histopatológico de la placenta y no de autopsia fetal. Permite elaborar normas de prevención de la MF. Puede usarse en países con bajos recursos.

REFERENCIAS

1. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(2): e98–e108.

2. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016; 387:587–603.
3. GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1725–1774.
4. Korteweg FJ, Gordigin SJ, Timmer A, Erwich JJ, Bergman KA, Bouman K, et al. The Tulip classification of perinatal mortality: Introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113: 393–401.
5. Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality – A pathophysiological approach. *Lancet* 1980; ii: 684–686.
6. De Galan-Roosen AEM, Kuijpers JC, van der Straaten PJC, Merkus JMWM. Fundamental classification of perinatal death; Validation of a new classification system of perinatal death. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2002; 103: 30–36.
7. Vergani P, Cozzolino S, Pozzi E, Cuttin MS, Greco M, Ornaghi S, et al. Identifying the causes of stillbirth; a comparison of four classification systems. *Am J Obstetrics Gynaecol* 2008; 199: 319.e1–319.e4.
8. Hey EN, Lloyd DJ, Wigglesworth JS. Classifying perinatal death: fetal and neonatal factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:1213-1223.
9. Cole SK, Hey EN, Thomson AM. Classifying perinatal death: an obstetric approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:1204-1212.
10. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): Population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1113–1117.
11. Chan A, King JF, Flenady V, Haslam RH, Tudehope DI. Classification of perinatal deaths; development of the Australian and New Zealand classifications. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 340–347.
12. Ovalle A, Kakarieka E, Correa A., Vial MT, Aspillaga C. Estudio anatómico-clínico de las causas de muerte fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70: 303-312.
13. Ovalle A, Kakarieka E, Díaz M, García Huidobro T, Acuña MJ, Morong K, et al. Mortalidad perinatal en el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago, Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77: 263-270
14. Ariff S, Lee AC, Lawn J, Bhutta ZA. Global burden, epidemiologic trends, and prevention of intrapartum related deaths in low-resource settings. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):593–608.
15. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl1): S2.
16. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, del Río MJ, Morong C, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. *Rev Med Chile* 2012; 140:19-29
17. Goldenberg RL, Muhe L, Saleem S, Dhaded S, Goudar SS, Patterson J, et al. Criteria for assigning cause of death for stillbirths and neonatal deaths in research studies in low-middle income countries. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 23:1-9
18. Dudley DJ, Goldenberg R, Conway D, Silver RM, Saade GR, Varner MW, et al; Stillbirth Research Collaborative Network. A new system for determining the causes of stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):254-260.
19. Ovalle A, Fuentes A, Chacón V, Espinoza C, González R, Kakarieka E et al. Método de clasificación de mortinatos según condición obstétrica relevante de la muerte fetal, en un hospital público de Chile (Método CORM) *Rev Med Chile* 2016; 144: 1020-1028
20. Pittaluga PE, Díaz AV, Mena NP, Corvalán S. Curva de crecimiento intrauterino para prematuros entre 23 a 36 semanas de edad gestacional. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73: 135-41 ISSN 0370-4106.

21. Alarcón J, Alarcón Y, Hering E, Buccioni R. Curvas antropométricas de RN chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79: 364-372.
22. Redline RW. Placental Pathology: A systematic approach with clinical correlations. *Placenta* 2008; 29 Suppl A: S86-91.
23. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Wand S, Golan A, Bar J. Placental vascular lesion differences in pregnancy induced hypertension and normotensive fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 561.e1-5.
24. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015; 36:101-114
25. Huang L, Liu J, Feng L, Chen Y, Zhang J, Wang W. Maternal prepregnancy obesity is associated with higher risk of placental pathological lesions. *Placenta*.2014;35:563-569.
26. Ovalle A, Barriga T, Kakarieka E ¿Se relaciona la obesidad en el embarazo con muerte fetal por insuficiencia placentaria? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2017; 82(6):614-620
27. Pinto SM, Dodd S, Walkinshaw SA, Siney C, Kakkar P, Mousa HA. Substance abuse during pregnancy: effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 137-141.
28. Wang N, Tikellis G, Sun C, Pezic A, Wang L, Wells JC, et al. The effect of maternal prenatal smoking and alcohol consumption on the placenta-to-birth weight ratio. *Placenta*. 2014 Jul;35(7):437-441.
29. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 2008; 27: 41-46.
30. Geenes VL, Lim YH, Bowman N, Tailor H, Dixon PH, Chambers J, et al. A placental phenotype for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta*. 2011 Dec;32(12):1026-1032
31. Ugarte L, Cuadra M, Iñaki L, Lapuente O, Gonzalez J. Hemolytic disease of the fetus due to anti-M antibodies treated with fetal intravenous immunoglobulin therapy. *Progr Obstet Ginecol* 2015;58 (7): 327-329
32. Simchen MJ, Ofir K, Moran O, Kedem A, Sivan E, Schiff E. Thrombophilic risk factors for placental stillbirth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 153:160-164.
33. Bernischke K, Kaufman P. Pathology of the human placenta. Chapter: Histopathological Approach to Villous Alteration, 419-434. Chapter: Infectious diseases. New York NY: Springer Verlag NY, Inc; 2001; 591-659.
34. Sebire NJ, Goldin RD, Regan L. Histological chorioamnionitis in relation to clinical presentation at 14-40 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21: 242-245.
35. Al-Adnani M, Sebire NJ. The role of perinatal pathological examination in subclinical infection in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 505-521. Review.
36. Ovalle A, Gómez R, Martínez MA, Kakarieka E, Fuentes A, Aspillaga C, et al. Invasión microbiana de la cavidad amniotica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados maternoneonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Rev Med Chile* 2005; 133: 51-61.
37. Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Romero R, Yoon BH. The Involvement of Human Amnion in Histologic Chorioamnionitis is an Indicator that a Fetal and an Intra-Amniotic Inflammatory Response is More Likely and Severe: Clinical Implications *Placenta* 2009; 30: 56-61.
38. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, Mckaig RG, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006;107: 29-36.
39. Fox H. Pathology of the Placenta. Chapter: Histological Abnormalities of the Placenta. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1978; 149-197
40. Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology. Chapter: Placenta and Umbilical Cord. Berlin Heidelberg: Spriger-Verlag. 1987; 45-67.

41. Perrin VDK. Pathology of the Placenta. Chapter: Placenta as a Reflection of maternal disease. New York: Churchill-Livingstone Inc; 1984; 57-70
 42. Hecht JL, Allred EN, Kliman HJ, Zambrano E, Doss BJ, Husain A, et al. Elgan Study Investigators. Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation. Pathology 2008; 40: 372-376.
 43. Ego A, Zeitlin J, Batailler P, Cornec S, Fondeur A, Baran-Marszak M, et al. Stillbirth classification in population-based data and role of fetal growth restriction: the example of RECODE. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Oct 3;13:182
 44. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Levine S, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(5):566–573.
 45. Pasztor N, Kereszturi A, Kozinszky Z, Pál A. Identification of causes of stillbirth through autopsy and placental examination reports. Fetal Pediatr Pathol. 2014;33(1):49–54.
 46. Kaschula RO. The pediatric autopsy in Africa. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(6):756–766
 47. Ovalle A, Martínez MA, Kakarieka ME, Gómez R, Torres J, Fuentes A, et al. Histopatología de la placenta en la rotura prematura de membranas de pretérmino. Relación con la microbiología aislada y con los resultados maternoneonatales. Rev Med Chil 1998; 126: 930-942.
 48. Ovalle A, Martínez MA, Figueroa J. ¿Se puede prevenir el parto prematuro por infección bacteriana ascendente y sus resultados adversos en los hospitales públicos de Chile? Artículo de revisión. Presentado para publicación.
-

Tabla 1. Clasificación de la muerte fetal. Método CORM
(Condición obstétrica relevante u originaria de la muerte). Ovalle y cols.

Condición	
A. Materna	
Enfermedad	1.SH
	2.Diabetes
	3.Obesidad
	4.Consumo drogas
	5.Lupus eritematoso sistémico
	6.CIE
	7.Isoinmunización
	8.Otras
Infección	
Ascendente	9.Bacteriana
	10.Micótica
Transplacentaria	11.Viral
	12.Sífilis
	13. <i>Listeria monocytogenes</i>
	14.Enfermedad periodontal
	15.Otras
B. Fetal	
Anomalía congénita	1.Cromosómica
	2.No cromosómica
RCIU	3. De condición no precisada
Hidrops	4. De condición no precisada
Embarazo múltiple (monocorial biamniótico)	5.Síndrome de transfusión feto-fetal
	6.RCIU selectiva
C. Placentaria	
Patología Placentaria	1.DPPNI primario
	2. Alteraciones circulatorias maternas y fetales y RCIU
	3.Deciduitis, vellositis crónica y RCIU
	4.Otras y RCIU
	5.Placenta previa
Patologías de Cordón	6. Circular, nudo, trombosis y/o ruptura, hiperrotación, procidencia, hematoma, inserción velamentosa
D. Uterina	
	1.Malformación uterina, trauma parto, parto provocado, rotura uterina
E. Asfixia durante el parto de término	
F. No clasificable, No explicable	

SH, síndrome hipertensivo; CIE, colestasia intrahepática del embarazo; RCIU, restricción del crecimiento fetal intrauterino; DPPNI, desprendimiento prematuro de placenta normoinsrta.

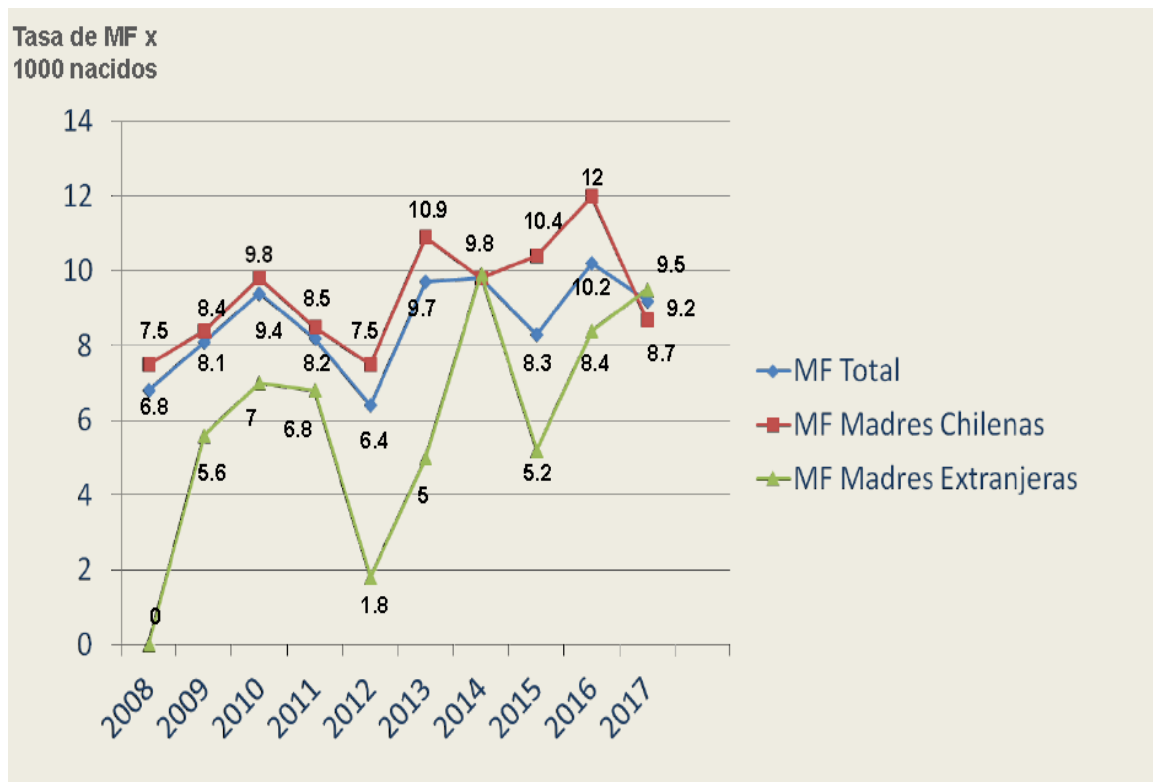
Figura 1. Tasas de mortalidad Fetal total y por nacionalidad de las madres. HCSBA período 2008-2017

Tabla 2. Condición obstétrica relevante de la muerte fetal Método CORM, período 2008-2017. Hospital Clínico San Borja Arriarán

Condición obstétrica relevante	Nº	%
IBA	119	24.9
Anomalía Congénita	86	18.0
Patología placentaria	67	14.0
SH	60	12.6
Otra Enfermedad materna	33	6.9
Embarazo múltiple	17	3.5
Diabetes	16	3.3
Infección transplacentaria	15	3.1
RCIU de causa no explicable	15	3.1
Obesidad	14	2.9
Patología del cordón	3	0.6
Asfixia intraparto	2	0.4
IMA	1	0.2
No clasificable, No explicable	31	6.5
Total	479	100.0

IBA, infección bacteriana ascendente; SH, síndrome hipertensivo;

IMA, infección micótica ascendente

RCIU, restricción del crecimiento fetal intrauterino

RCIU total 49.7% (238/497)

RCIU secundaria a condición obstétrica 93.7% (223/238); 6,3% condición no explicable

Tabla 3. Características de la población en estudio. Muertes fetales. Clasificación según método CORM, período 2008-2017. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Edad materna (años)	
Media (EE)	27.7 (0.44)
Rango	13-46
Paridad	
Primíparas	227 (47.4%)
Múltiparas	252 (52.6%)
Nacionalidad materna	
Chilena	384 (80.2%)
Extranjera	95 (19.8%)
Edad gestacional al parto (semanas)	
Media (EE)	29.4 (0.65)
Rango	22 – 41.4
22-29.6	231 (48.2%)
30-33.6	85 (17.8%)
34-36.6	67 (14.0%)
37 y más	96 (20.0%)
Peso al nacer (gramos)	
Media (EE)	1558 (67.1)
Rango	100-7130
< 1.000	199 (41.5%)
1.000-1.4999	73 (15.3%)
1.500-2.499	104 (21.7%)
2.500 y más	103 (21.5%)

EE, error estándar

Artículos de Investigación

Asociación entre bajo peso al nacer y parto pretermino en gestantes con signos de enfermedad periodontal atendidas en una institución del nivel primario de salud del valle del cauca-colombia

Mónica Cristina Luna¹, Angela M Cubides Munevar², Carlos Felipe Ruiz Melo³, Sandra Viviana Alonso⁴, Elisa María Pinzón², Leonel Gullozo¹.

¹ Docente Universidad Santiago de Cali, Magister en epidemiología.

² Docente Universidad San Martín, Magister en epidemiología

³ Docente Universidad Santiago de Cali, Médico especialista en medicina reproductiva

⁴ Odontóloga. Especialista en Gerencia de la Seguridad y Salud en el trabajo Universidad Santiago de Cali.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El parto pretérmino (PPT) y el Bajo Peso al Nacer (BPN) y su consecuente morbilidad y mortalidad neonatal son problemas prevalentes de salud. Se ha planteado que las bacterias que participan en el desarrollo de la enfermedad periodontal (EP) estimulan la liberación de prostaglandinas, que, a su vez, estimulan el trabajo de parto, sin embargo, esta relación no ha sido claramente demostrada. **OBJETIVO:** Determinar la asociación entre BPN y PPT en gestantes con signos de EP en una Institución Pública de Salud. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de casos y controles con relación 1:1. Los casos fueron gestantes con Recién Nacidos (RN) pretérmino (PT) <37 semanas y BPN <2.500 gr, los controles gestantes con parto a término y RN con peso >2.500 gr. Se excluyeron gestantes sin historia clínica odontológica o cuyos RN presentaron restricción del crecimiento intrauterino. Para determinar la asociación se estimaron OR con su respectivos IC al 95%, siendo estadísticamente significativo cuando el valor de P de chi² fue menor de 0.05. **RESULTADOS:** El PPT/BPN supone una posible asociación con el antecedente familiar de hipertensión o diabetes OR: 2,76 IC: (0,87 - 9,26); (p=0,051), y hubo una asociación estadísticamente significativa con bajo peso materno (IMC<18.5) en el primer control prenatal OR: 2,85 IC: (0,96 - 8,66); (p=0,033), gingivitis OR: 4,03 IC: (1,04 - 18,83); (p=0,021), retracciones gingivales OR: 8,1 IC: (0,98 - 68) (p=0,027) y sangrado gingival OR 6,8 IC: (1,98 - 26,45); (p=0,000). **CONCLUSIONES:** Los resultados de este estudio sugieren que la enfermedad periodontal puede estar asociada al PPT/BPN.

PALABRAS CLAVE: Recién Nacido de Bajo Peso, Nacimiento Prematuro, Enfermedad Periodontal

ABSTRACT

INTRODUCTION: Preterm birth (PB) and Low Birth Weight (LBW), and their consequent neonatal morbidity and mortality, are prevalent health problems. It has been suggested

that bacteria responsible for the development of periodontal disease stimulate the release of prostaglandin, which in turn, stimulates labor. However, this relationship has not been clearly demonstrated. **OBJECTIVE:** To determine the association between low birth weight and premature delivery in pregnant women with signs of periodontal disease in the population of pregnant women in a public health institution. **MATERIALS AND METHODS:** Case-control study with a 1: 1 ratio. For our subjects we included pregnant women who gave birth prematurely (PT) <37 weeks to babies with a LBW <2,500 gr and as controls, pregnant women who delivered at term with newborns weighing more than 2,500 gr. Pregnant women without a dental history were excluded as were those whose NB presented an intrauterine growth restriction. To determine the association, we used the OR with its respective 95% confidence interval, it was statistically significant when the p values of chi test was

less than 0.05. RESULTS: PB / LBW indicates a possible association with the family history of hypertension or diabetes OR: 2.76 CI: (0.87 - 9.26); ($p = 0.051$), and there was a statistically significant association with low maternal weight (BMI <18.5) in the first prenatal control OR: 2.85 IC: (0.96 - 8.66); ($p = 0.033$), gingivitis OR: 4.03 IC: (1.04 - 18.83); ($p = 0.021$), gingival retractions OR: 8.1 IC: (0.98 - 68) ($p = 0.027$) and gingival bleeding OR 6.8 CI: (1.98-26.45); ($p = 0.000$). CONCLUSIONS: The results of this study suggest an association between signs of periodontal disease and PB / LBW.

KEYWORDS: Newborn of Low Weight, Preterm Birth, Periodontal Diseases.

INTRODUCCIÓN

El Parto Pretérmino (PPT) y el Bajo Peso al Nacer (BPN) son complicaciones del embarazo que pueden generar secuelas de diversa gravedad en la salud del recién nacido, incluyendo la muerte. ^(1,2) Las infecciones en la embarazada como la corioamnionitis, vaginosis bacteriana, cervicovaginitis e infecciones urinarias originan entre 40 y 50% de los casos de PPT ⁽⁴⁾ que a su vez aporta directa o indirectamente del 60% al 80% de las muertes neonatales. ^(2,3,4)

El PPT y el BPN son problemas altamente frecuentes. A nivel global, la prevalencia de BPN es de 15,5% aproximadamente 20 millones de nacimientos anuales con este problema, la incidencia de PPT se encuentra entre el 5 y 18% de los nacimientos ⁽⁵⁾. Los países en desarrollo aportan el 96% de los casos ⁽²⁾. En Colombia, se evidencia incremento en el porcentaje de BPN que pasó de 7,2% en el año 1998 a 9% en el 2016 ⁽⁶⁾.

Diferentes Estudios epidemiológicos abordan la posible relación de la enfermedad periodontal (EP) con la prematuridad y el BPN, además de otros problemas de salud ⁽⁷⁾. Galloway, fue el primer autor en sugerir que "la enfermedad periodontal proporciona un desafío infeccioso microbiano suficiente para generar efectos perjudiciales en la gestante y en el feto" ⁽⁸⁾. Por otro lado, Offenbacher y cols⁽⁹⁾ proponen que las bacterias que participan en la EP estimulan la liberación de prostaglandinas E1, E2 y estas a su vez constituyen un factor de riesgo de parto prematuro (PT), preeclampsia y BPN ^(8,9,10). Otros estudios han reportado que las embarazadas con periodontopatías, presentan 7 veces más riesgo de tener niños con PPT y BPN ^(9,11), sin embargo, esta relación no ha sido claramente demostrada. ^(11,12)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido como meta reducir a menos de 10% la incidencia de BPN dado al gran impacto que este problema tiene sobre los indicadores de morbilidad y mortalidad infantil. En este sentido, los esfuerzos que

deben realizar los equipos de salud para disminuir la incidencia de PPT, no solo apuntan a reducir las consecuencias materno-fetales, sino también los costos en hospitalización, uso de Unidades de Cuidados Intensivos y atención en salud a largo plazo. ⁽¹³⁾

La identificación de los factores asociados a la ocurrencia de PPT y BPN podrían permitir el direccionamiento de estrategias de prevención encaminadas a evitar el trabajo de parto pretérmino y garantizar el cuidado integral de la gestante ⁽¹²⁾. En Colombia, como parte de la atención integral prenatal se evalúa el estado de salud oral de las embarazadas al iniciar el control prenatal y se establece un plan de tratamiento.

OBJETIVO

Determinar la asociación entre bajo peso al nacer y parto pretérmino con enfermedad periodontal en una población de gestantes que realizaron el control prenatal en una institución pública de salud en un municipio del Valle del Cauca.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en gestantes que asistieron al programa de control prenatal en un Hospital Público del Departamento del Valle del Cauca, Colombia, durante el periodo 2013-2015. Se definieron como casos las gestantes cuyos niños nacieron antes de la semana 37 (RN pretérmino) y pesaron menos de 2.500 gramos. Los controles fueron gestantes que tuvieron su parto a término y recién nacidos con peso mayor o igual a 2.500 gramos. Los casos y los controles tuvieron una relación 1:1.

Se tomó una muestra de 78 gestantes, la cual fue estimada teniendo en cuenta un error aleatorio del 10%, poder del 70% y confiabilidad del 90%. La selección de las participantes se hizo al azar por fuente secundaria a través de las bases de datos del

Registro Único de Afiliados-Nacimientos y Defunciones (RUAF N-D). Se excluyeron para ambos grupos, las gestantes cuyos RN presentaron restricción del crecimiento intrauterino y/o que no tuvieran historia clínica odontológica valorable.

Se diseñó un instrumento de recolección de información basado en la ficha CLAP, la cual fue desarrollada por el Centro Latino Americano de Perinatología/Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP/SMR)⁽¹⁴⁾. La información sobre la salud oral de la gestante se obtuvo de la historia clínica odontológica realizada en el control prenatal. En Colombia, según la normatividad vigente (resolución 412 de 2000), como parte de la atención prenatal, se evalúa el estado de salud oral de las embarazadas al iniciar el control prenatal. Si la gestante presenta enfermedad periodontal, se establece un plan de tratamiento que implica la realización de limpieza dentaria, remoción de placa bacteriana, eliminación de caries, entre otros procedimientos.

Siguiendo el modelo teórico de causalidad utilizado por el Instituto Nacional de Salud de Colombia, en el protocolo de bajo peso al nacer a término⁽¹⁵⁾, se evaluaron características socio demográficas, riesgos médicos de la gestante antes y durante el embarazo, signos de enfermedad periodontal e higiene oral. La recolección de los datos fue supervisada por un profesional en Odontología con formación y experiencia en auditoría de historias clínicas.

Se realizó el análisis exploratorio de los datos para evaluar la distribución de cada variable, para las variables categóricas la descripción se hizo por medio de distribución de frecuencias y proporciones; las variables cuantitativas se analizaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión. Se estimó la asociación de los casos y los controles con cada una de las variables independientes a través del cálculo del OR con su intervalo de confianza al 95%, se definió que la asociación fue estadísticamente significativa cuando el valor de p de la prueba Chi cuadrado fue menor de 0.05, la base de datos fue analizada en STATA versión 11.

El presente estudio fue avalado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Santiago de Cali y se consideró como riesgo mínimo.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Se incluyeron un total de 78 gestantes (39 casos y 39 controles) que asistieron a control prenatal en un

hospital público de un municipio del Valle del Cauca y cumplieron los criterios de inclusión.

En el análisis de las condiciones sociodemográficas, se encontró una edad promedio de 22,7 años (DE 6,1), el 13,3% de las gestantes cursaron hasta básica primaria, en el 90,9% se consideran mestizas, el 74% reportan tener pareja y el 92% de la población vivía en zona urbana. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles con las variables sociodemográficas evaluadas. (**Tabla 1**).

Las variables de riesgos o condiciones médicas previas al embarazo evidencian que, si bien el 28,5% de las gestantes presentaban antecedentes familiares de diabetes e hipertensión, solo el 3,9% padecían de estas enfermedades, el 58,1% eran primigestantes, 10,8% con antecedente de aborto, el 35,2% presenta bajo peso al inicio del embarazo y el 70,6% reportan que el embarazo no fue planeado.

Se encontró asociación significativa entre PPT y BPN con el antecedente familiar de hipertensión o diabetes ($p=0,05$) y bajo peso de la gestante evaluado por IMC en el primer control prenatal ($p=0,005$). (**Tabla 2**)

Los riesgos durante el embarazo evaluaron el componente de salud oral; en orden descendente se observa que el 79,2% de las gestantes presentaron gingivitis, 68,3% sangrado gingival, 57,1% placa bacteriana calcificada, 10,6% retracciones gingivales, 9,09% bolsas periodontales, la movilidad dental y el exudado reportaron proporciones bajas. La presencia de estos signos de enfermedad periodontal fue porcentualmente más alta en gestantes con PPT y BPN.

El PPT y BPN presenta asociación estadísticamente significativa con gingivitis OR: 4,03 IC: (1,04 - 18,83); ($p=0,021$), retracciones gingivales OR: 8,1 IC: (0,98 - 68) ($p=0,027$) y sangrado gingival OR 6,8 IC: (1,98 - 26,45); ($p=0,000$). (**Tabla 3**).

DISCUSION

En esta investigación se encontró una alta prevalencia de enfermedad periodontal en los casos con relación a los controles y asociación entre algunos signos de esta enfermedad con la ocurrencia de PPT y BPN.

Estos datos se correlacionan con los resultados reportados por Dulanto y Col⁽²¹⁾ quienes encontraron que las embarazadas con peores condiciones de enfermedad periodontal tenían mayor riesgo de prematuridad y bajo peso; con placa blanda OR: 1,45 (IC 95 % 1,07- 1,97), inflamación gingival OR: 2,14 (IC 95 % 1,35- 3,39), y pérdida de nivel de inserción

clínica OR: 2,8 (IC 95 % 1,55- 5,33. Datos similares encontraron Govindaraju y col⁽²²⁾ donde reportaron que los hijos de las mujeres con enfermedad periodontal tuvieron en promedio al nacer, un déficit de 300 gramos y una semana menos de gestación comparado con los niños cuyas madres no tenían enfermedad periodontal.

Los mecanismos generales conocidos por los cuales se desencadenan el trabajo de parto prematuro incluyen la infección intrauterina y sistémica, el estrés materno fetal, la hemorragia coriódécidual y la sobredistensión uterina, estas condiciones producen activación miometrial, maduración cervical y la activación de las membranas fetales mediante el encendido de la cascada inflamatoria que involucra síntesis y liberación de las prostaglandinas y metaloproteinasas, las cuales modifican el cuello, remodelan las fibras de colágeno y estimulan la contractilidad uterina.⁽⁴⁾

En presencia de enfermedad periodontal, la inflamación es la principal característica patológica, y la placa bacteriana es el factor responsable de la inducción de la respuesta inflamatoria del huésped⁽²²⁾. Dentro de los múltiples mediadores inflamatorios que se liberan, las citoquinas, entre ellas la IL-6 juegan un papel relevante en la liberación de prostaglandinas desde las membranas placentarias lo que podría generar la dilatación prematura del cuello uterino.⁽²³⁾

Los resultados de este estudio incrementan la evidencia de la relación entre los indicadores de enfermedad periodontal y el BPN/PPT. Se considera necesario a futuro ahondar en los mecanismos inflamatorios implicados en el desencadenamiento del trabajo de parto antes del término y el papel que juegan en este proceso las infecciones periodontales. Las asociaciones aquí encontradas son válidas para evaluar el efecto de la enfermedad periodontal, sin embargo, al no contar con información de la evolución de la enfermedad periodontal durante el embarazo después de recibir el tratamiento, se puede plantear que posiblemente hubo subestimación de la asociación y que el efecto de la enfermedad periodontal sobre la ocurrencia de BPN/PPT puede ser de mayor magnitud, surge entonces la necesidad de realizar un estudio prospectivo que evalúe los beneficios de esta intervención sobre la salud de la gestante y del feto.

El análisis de la enfermedad periodontal y la ocurrencia de BPN/PPT no mostraron asociación con los factores sociodemográficos estudiados; en contraste con otros estudios que describen una

asociación positiva entre las características sociodemográficas maternas con el riesgo de parto pretérmino, entre las cuales se incluyen: la edad, el estrato socioeconómico, nivel de educación, entre otros factores.^(24,25,26)

Adicionalmente, otros factores como IMC bajo, consumo de tabaco, drogas y alcohol, exposición ocupacional, periodos intergenésicos cortos, parto pretérmino previo, uso de técnicas de reproducción asistida, y abortos inducidos, pueden originar bajo peso al nacer y parto pretérmino.⁽²⁴⁾

Siendo la malnutrición materna un factor predisponente para el parto pretérmino,⁽²⁸⁾ en esta investigación se evidencia que el IMC bajo que presenta la madre al inicio del embarazo es un factor asociado al BPN/PPT; esto se relaciona con hallazgos previos obtenidos por Schieve L y col, que muestran un incremento en el riesgo de parto pretérmino en mujeres con baja ganancia de peso durante la gestación, particularmente las que inician con bajo IMC.⁽²⁸⁾

Con relación a los demás factores estudiados, no se encontró asociaciones estadísticamente significativas. No obstante, en la literatura se reporta que las madres con historia previa de hijos con BPN/PPT, incrementan la oportunidad de repetir el evento.^(29,30)

La bacteriuria, el nivel de hemoglobina bajo y la glicemia fueron tenidos en cuenta como riesgos médicos puesto que por sí mismos pueden producir PPT/BPN, sin embargo, en este estudio no se observa asociación estadísticamente significativa. Un estudio realizado en el 2015, Urdaneta y col reportan que el BPN predominó en las madres anémicas, así mismo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa con PPT/BPN (OR [IC95%]= 1,558 [0,676-3,728]; $p > 0,05$)⁽³¹⁾ Kothiwale y col, en el 2011, tampoco encuentran resultados estadísticamente significativos entre el nivel de hemoglobina y el BPN-PPT.⁽⁷⁾

El antecedente familiar de Diabetes e hipertensión sugiere tener una posible relación con el desarrollo de productos con BPN. Sin embargo, está relación no es clara puesto que la literatura no encuentra una relación sólida al respecto.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La prevalencia encontrada de enfermedad periodontal evidencia mayor ocurrencia de estos signos en los casos, es decir, gestantes que tuvieron RN con PPT y BPN que en las madres cuyos RN presentaron parto a término y peso mayor a 2.500 gramos.

Las variables socio demográficas no evidenciaron relación con el BPN y el PPT. Los signos clínicos odontológicos como el sangrado gingival, la gingivitis y las retracciones gingivales presentaron diferencias estadísticamente significativas, lo que aporta elementos a favor de la posible asociación con el BPN y PPT. Otros hallazgos asociados fueron el peso bajo medido por IMC en la gestante, el alto riesgo obstétrico y el antecedente familiar de hipertensión o diabetes.

La identificación de factores asociados a la ocurrencia de BPN y PPT pueden ser de utilidad para fortalecer las políticas y programas de promoción y prevención orientados a la salud materno perinatal con acciones orientadas a la población en riesgo en la etapa preconcepcional y durante la evolución del embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. World Health Organization. [Internet] Preterm Birth; 2018 [Citado: 10 de Mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/preterm-birth>
2. WHO. World Health Organization. [Internet]. Guidelines on Optimal Feeding of Low Birthweight Infants in Low-and Middle-Income Countries; 2011 [Citado: 5 de Noviembre de 2017]. Disponible en http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241548366.pdf?ua=1
3. Mendoza Tascón LF, Claros Benítez DI, Mendoza Tascón LI, Arias Guatibonza MD, Peñaranda Ospina CB. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. REV CHIL OBSTET GINECOL [Internet]. 2016 [Citado: 27 de Julio de 2018];81(4): 330 – 342. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v81n4/art12.pdf>
4. Botero J, Jubiz A y Henao G. Obstetricia y Ginecología, Texto Integrado, 9 ed. CIB Corporación Para Investigaciones Biomedicas. Fondo Editorial, 2015.
5. Tielsch JM. Global Incidence of Preterm Birth. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. [Internet] 2015 [Citado: 25 de Julio de 2018]; 81:9-15. doi: 10.1159/000365798
6. INS. Instituto Nacional de Salud. Equipo de vigilancia nutricional. Vigilancia y control en salud pública. Protocolo de vigilancia en Salud pública. Bajo peso al nacer a término. Marzo 2016. <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/subdireccion-vigilancia/sivigila/protocolos%20sivigila/pro%20bajo%20peso%20al%20nacer%20a%20termino.pdf> dolescent/documents/9789241548366.pdf?ua=1
7. Kothiwale SV, Desai Br, Mallapur MD. Poor periodontal health as a risk indicator for LBW of the infants. Indian J stomatal. [Internet] 2011 [Citado : 27 de Enero de 2018];2 (3) :153-158. Disponible en: <http://indianjournalofstomatology.com/files/oct/2.pdf>
8. Galloway C.E. Focal infection. Am J Surg. 1931; 14:643-645
9. Castaldi JL, Bertin MS, Giménez F, Lede R. Enfermedad periodontal: ¿es factor de riesgo para parto pretérmino, bajo peso al nacer o preeclampsia? Rev Panam Salud Publica. 2006;19(4):253–8. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2006.v19n4/253-258/>
10. Amanda L. Horton, Kim A. Boggess. Periodontal Disease and Preterm Birth. Obstet Gynecol Clin N Am. 2012. 39:17–23. doi:10.1016/j.ogc.2011.12.008
11. Méndez González JA, Armesto Coll W. Enfermedad Periodontal Y Embarazo: (Revisión Bibliográfica). Rev haban cienc méd [Internet]. 2008 Mar [citado 2018 Jul 30]; 7(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000100006&lng=es
12. Navas L, Lankester E. Abordaje del parto pretérmino. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. [En línea] 2014 [Citado: 20 de Abril de 2017]; LXXI (613) 725 – 730. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc145i.pdf>
13. Bortman. Factores de riesgo de bajo peso al nacer. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health; 1998; 3(5).

14. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Historia clínica Perinatal CLAP/SMR OPS. [Internet]. [Citado: Febrero 10 de 2018]. Disponible en: <http://www.udea.edu.co/wps/wcm/connect/udea/247fb6a2-1091-4722-9db66fe97fb02847/historiaclinicaperinatal.pdf?mod=>
15. INS. Instituto Nacional de Salud. Diagrama de Causalidad de las enfermedades por problemas de Salud Ambiental. [Internet]. [Citado: 2018 Feb 1]. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/jer/mater_prior/Diagrama%20de%20causalidad%20-%20Salud%20Ambiental.pdf
16. Bueno Lafuente S., Berini Aytés L., Gay Escoda C. La paciente embarazada: repercusión en la cavidad bucal y consideraciones respecto al tratamiento odontológico. *Anales de Odontostomatología*; [Internet] 1997. [citado: 2018 Abr 12]; 5:184-193. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/21795/1/130601.pdf>
17. El-Gharib M.N., Nassar M.M., Elabyary M.T., Elhawary T.M., Elshourbagy. S.H. Link between Periodontal Diseases, Inflammatory Markers and Preterm Low Birth Weight Infants. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* [Internet] 2010 Sep [citado: 2017 Nov 22];4:23-28. Disponible en: <https://doi.org/10.4137/CMRH.S5886>
18. Klaus H. Rateitschak. Tooth mobility changes in pregnancy. *Journal of Periodontal Research* . [Internet] 1967 Jun [citado: 2018 Ene 10]; 2(3): 199-206. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1967.tb01890.x>
19. Khadem N., Ebrahim Rahmani M., Sanaei A., Afiat M. Association between preterm and low-birth weight with periodontal disease: a case-control study. *Iran J Reprod Med* [Internet] Nov. 2012 [Citado: 2018 Ene 30];10 (6): 561-566. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?rm12081>
20. Dulanto Vargas J, García Linares S M. Carranza Samanez. La enfermedad periodontal materna como factor de riesgo de prematuridad y bajo peso al nacer. *Odontol. Sanmarquina*. 2010; 13(2): 13-16 P. doi: 10.15381/os.v13i2.2846
21. Govindaraju P, Venugopal S, Sivakumar MA, Sethuraman S, Ramaiah SK, Mukundan S. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19:512-5. doi: 10.4103/0972-124X.164751.
22. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014 Feb; 64(1): 57–80. doi: 10.1111/prd.12002
23. Gil Raga L. Enfermedad periodontal y embarazo. Influencia de los mediadores inflamatorios y otros factores involucrados. [Tesis en Internet] [Valencia] Universidad Cardenal Herrera. CEU; 2014. [Citado: 2017 Sep 21]. Disponible en: <https://goo.gl/GySwPf>
24. Delnord M., Blondel B., Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries?. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* [Internet] 2015 [Citado: 2018 Ene 22]; 27(2), 133–142. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352070/>
25. Okumura J.A., Maticorena D.A., Tejada J.E., Mayta-Tristán P. Embarazo adolescente como factor de riesgo para complicaciones obstétricas y perinatales en un hospital de Lima, Perú. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* [Internet]. 2014 Dic [citado: 2017 Sep 08] ; 14(4): 383-392. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292014000400008>
26. Castaño-Castrillón J.J., Giraldo-Cardona J.F., Murillo-Díaz C.A., Jordán-Ordoñez Y., Orozco-Arango J.A., Robledo-Vasquez P. y col. Relación entre peso al nacer y algunas variables biológicas y socioeconómicas de la madre en partos atendidos en un primer nivel de complejidad en la ciudad de Manizales, Colombia, 1999-2005 *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. [Internet] 2008 [Citado: 2017 Sep 10]; 59 (1): 20-25. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v59n1/v59n1a03.pdf>

27. Najeeb S., Zafar M. S., Khurshid Z, Zohaib S, Almas K. The Role of Nutrition in Periodontal Health: An Update. *Nutrients*. [Internet] 2016 [Citado: 2017 Oct 10]; 8(9): 530. <http://doi.org/10.3390/nu8090530>
28. Schieve L.A., Cogswell M.E., Scanlon K.S., Perry G., Ferre C., Blackmore-Prince C., y col. Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol*. [Internet] 2000 Ago [Citado : 2018 Sep 21]; 96(2): 194-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908762>
29. Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J.P., Erez O., Pineles B.L., Gotsch F., Mittal P., Than N.G., Espinoza J., Hassan S.S. Recurrent preterm birth. *Semin perinatal*. 2007; 31(3):142-158. doi:10.1053/j.semperi.2007.04.001
30. Zimmer Sarmiento M.C., Valdiviezo M.S., Couceiro M. Relación de factores preconceptionales maternos y peso al nacer en el Primer Nivel de Atención de Salta-Capital, Argentina, 2013. *Antropo*. [Internet] 2016 [Citado: 2018 Mar 15]; 35, 9-18. Disponible en: <http://www.didac.ehu.es/antropo/35/35-02/Zimmer.pdf>
31. Urdaneta Machado J.R., Lozada Reyes M., Cepeda de Villalobos M., García I.J., Villalobos I.N., Contreras Benítez A., y col. Anemia materna y peso al nacer en productos de embarazos a término. *Rev. chil. obstet. ginecol*. [Internet]. 2015 Ago [citado: 2017 Sep 23] ; 80(4): 297-305. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000400004>
32. Departamento Nacional de Estadísticas- DANE. Nacimientos Colombia 2016. Bajado de <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2016>. Noviembre 10 de 2018

Tabla 1. Características sociodemográficas

VARIABLE	Total	Casos n= 39 (50%)	Controles n= 39 (50%)	Valor p
<i>Edad de la madre</i>				
Promedio / DE	22,7 / 6,1	23,4 / 7,36	22,02 / 4,26	0,3
<i>Escolaridad de la madre n (%) N=75</i>				
Básica primaria	10 (13,3)	6 (60)	4 (40)	0,42
Básica secundaria	27 (36)	11 (40,7)	16 (59,3)	
Media académica y superior	38 (50,7)	21 (55,3)	17 (44,7)	
<i>Etnia N=78</i>				
Negro, Mulato, Afrodescendiente, indígena	8 (10)	6 (75)	2 (25)	0,108
Otros	70(90)	33 (47,1)	37 (52,9)	
<i>Estado civil N=78</i>				
Sin pareja	21 (26,9)	11 (52,4)	10 (47,6)	0,946
Con pareja	57 (73,1)	29 (50,8)	28 (49,1)	
<i>Área de residencia N= 78</i>				
Cabecera municipal	71 (91,02)	38 (53,5)	33 (46,5)	0,108
Rural disperso	7 (8,97)	2 (28,6)	5 (71,4)	

Tabla 2. Variables asociadas a riesgos médicos antes del embarazo

VARIABLE	Total	Casos n= 39 (50%)	Controles n= 39 (50%)	Valor p
ANTECEDENTES FAMILIARES				
<i>Diabetes y/o Hipertensión N=78</i>				
SI	23 (29,5)	15 (65,2)	8 (34,8)	0,05
NO	55 (70,51)	24 (43,6)	31 (56,4)	
ANTECEDENTES PERSONALES				
<i>Diabetes y/o Hipertensión N=78</i>				
SI	4 (5,1)	2 (50)	2 (50)	0,571
NO	74 (94,8)	37 (50)	37 (50)	
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS				
<i>Gesta previa N=74</i>				
SI	31 (41,89)	16 (51,6)	15 (48,3)	0,665
NO	43 (58,11)	20 (46,51)	23 (53,5)	
<i>Número de gestas</i>				
Promedio / DE		2,06 / 1,38	1,46 / 0,83	0,161
Rango		1 – 6	0 - 4	
<i>Abortos N=74</i>				
SI	8 (10,81)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,407
NO	66 (89,19)	31 (46,9)	35 (53,0)	
<i>Clasificación del peso según IMC N=71</i>				
Normal	46 (64,79)	17 (36,9)	29 (63)	0,005
Bajo	25 (35,21)	18 (72)	7 (28)	
<i>Embarazo planeado N=75</i>				
SI	22 (29,33)	11 (50)	11 (50)	0,941
NO	53 (70,66)	26 (49)	27 (50,9)	

Tabla 3. Variables asociadas a riesgos durante el embarazo

VARIABLE	Total N=78	Casos N=39 (50%)	Controles N=39 (50%)	OR	Valor P
<i>Frecuencia de cepillado N=76</i>					
Dos veces al día	55 (72,37)	28 (50,9)	27 (49,09)	1,18	0,798
Tres veces al día	21 (27,63)	10 (47,61)	11 (52,38)		
<i>Bolsa periodontal N=78</i>					
SI	8 (9,09)	8 (17,95)	0	-	-
NO	70 (90,91)	32 (82,05)	38 (100)		
<i>Movilidad dental N=78</i>					
SI	75 (96,15)	38 (50,66)	37 (49,33)	-	0,958
NO	3 (3,84)	1 (3,33)	2 (66,66)		
<i>Exudado N=78</i>					
SI	2 (100)	2 (100)	0	-	0,32
NO	76 (98,7)	38 (50)	38 (50)		
<i>Inflamación gingival (gingivitis) N=78</i>					
SI	61 (79,22)	35 (57,37)	26 (68,42)	4,03	0,021
NO	17 (20,78)	5 (10,26)	12 (31,58)		
<i>Cálculos N=78</i>					
SI	44 (56,41)	24 (54,54)	20 (45,45)	1,44	0,43
NO	34 (43,58)	15 (44,11)	18 (52,94)		
<i>Retracciones gingivales N=75</i>					
SI	8 (10,67)	7 (87,5)	1 (12,5)	8,1	0,027
NO	67 (85,89)	31 (46,26)	36 (53,73)		
<i>Sangrado Gingival N =78</i>					
SI	53 (68,83)	34 (64,15)	19 (35,84)	6,8	0,00
NO	25 (31,17)	6 (24)	19 (76)		
<i>Higiene oral N=78</i>					
Buena	58 (74,35)	28(48,27)	30 (51,72)	0,47	0,144
Mala	20 (24,68)	11 (55)	9 (45)		
<i>Gestación actual</i>					
<i>Bacteriuria N= 78</i>					
>=105 unidades/ml	30 (38,46)	16 (53,33)	14 (46,66)	1,07	0,883
<105 unidades/ml	48 (61,53)	24 (50)	24 (50)		
<i>Hemoglobina N=78</i>					
<= 11g/dl	12 (15,38)	6 (50)	5 (41,66)	1,2	0,78
Normal	66 (84,61)	33 (50)	33 (50)		
<i>Glicemia<20 sem N=69</i>					
<105 mg/dl	66 (95,65)	33 (50)	33 (50)	-	-
>=105 mg/dl	3 (4,35)	3 (100)	0		
<i>Clasificación del riesgo N=78</i>					
Bajo riesgo obstétrico	25 (32,05)	8 (32)	17 (68)	3,7	0,011
Alto riesgo obstétrico	53 (67,94)	32 (60,37)	21 (39,62)		

Artículos de Investigación

Furosemida en el control de la hipertensión arterial posparto en preeclámpticas severas

Eduardo Reyna-Villasmil¹, Jorly Mejia-Montilla², Nadia Reyna-Villasmil², Duly Torres-Cepeda¹, Marta Rondón-Tapia¹, Andreina Fernández-Ramírez³, Carlos Briceño-Pérez².

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

² Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. VENEZUELA.

³ Facultad de Humanidades. La Universidad del Zulia. Maracaibo. VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Establecer la utilidad de la furosemida en el control de la hipertensión arterial posparto en preeclámpticas severa. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Se incluyeron pacientes con preeclampsia severa, las cuales durante el posparto fueron asignadas al azar para ser tratadas con furosemida, alfametildopa y cloruro de potasio oral (grupo A) o alfa-metildopa oral (grupo B) por 48 horas. Los parámetros evaluados fueron: variaciones en los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca, persistencia de hipertensión, parámetros de laboratorio y efectos adversos. **RESULTADOS:** Para el análisis final estaban disponibles los datos de 198 pacientes en el grupo A y 197 pacientes en el grupo B en cada uno de los grupos. Luego de 48 horas de tratamiento se observaron disminuciones estadísticamente significativas en los valores de presión arterial sistólica y diastólica entre las pacientes tratadas con furosemida y las pacientes del grupo control ($p < 0,0001$). Se observó persistencia de la hipertensión en 52 pacientes (26,3 %) del grupo A y en 134 pacientes (68,0 %) del grupo B ($p < 0,0001$). No se encontraron diferencias entre los grupos en la frecuencia cardiaca, valores de laboratorio y efectos adversos ($p = ns$). **CONCLUSIÓN:** La furosemida produce disminuciones significativas en los valores promedios de presión arterial sistólica y diastólica, al igual que en la frecuencia de persistencia de hipertensión posparto en preeclámpticas severas.

PALABRAS CLAVE: Furosemida; Diuréticos; Preeclampsia severa; Hipertensión; Posparto.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To establish the utility of furosemide in the control of postpartum blood pressure in severe preeclamptic patients. **METHODS:** A case-control study was conducted at the Central Hospital "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Patients diagnosed with severe preeclampsia were included, who during the postpartum period were randomized to be treated with furosemide, alpha-methylidopa and oral potassium chloride (group A) or oral alpha-methylidopa (group B) for 48 hours. The parameters evaluated were: variations in blood pressure and heart rate values, the persistence of hypertension, laboratory parameters and adverse effects related to treatment. **RESULTS:** Data of 198 patients in group A and 197 patients in group B in each of the groups were available for the final analysis. After 48 hours of treatment, statistical significant decreases were observed in the values of systolic and diastolic blood pressure between patients treated with furosemide and patients in the control group ($p < 0.0001$). Persistence of hypertension was observed in 52 patients (26.3 %) of group A and in 134 patients (68.0 %) of group B ($p < 0.0001$). No differences were found between the groups in heart rate, laboratory values and adverse effects ($p = ns$). **CONCLUSION:** Furosemide produces significant decreases in

the mean values of systolic and diastolic blood pressure, as well as in the frequency of persistence of postpartum hypertension in severe preeclamptic patients.

KEYWORDS: Furosemide; Diuretics; Severe preeclampsia; Hypertension; Postpartum.

INTRODUCCIÓN

Los preeclampsia es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna ^{1,2}. No obstante, existe poca información sobre la mejor forma de control y tratamiento de la hipertensión posparto, independientemente del tipo o gravedad. La presión arterial aumenta durante los primeros cinco días del puerperio, alcanzando su punto máximo 3-6 días después del parto ³⁻⁵. Se considera que este patrón es secundario a la movilización de líquidos corporales del espacio extravascular al intravascular (de seis a ocho litros de agua corporal total) y de 950 mEq de sodio corporal total acumulados durante el embarazo ⁶.

La hipertensión posparto puede representar la continuación del trastorno hipertensivo prenatal (independientemente del tipo) o aparecer *de novo* durante el puerperio. Aunque se reconoce que la hipertensión puede continuar en el posparto, la incidencia y duración con la que esto ocurre ha sido pobremente definida ⁴. La verdadera prevalencia de hipertensión posparto es difícil de determinar y se relaciona con enfermedades cerebrovasculares y, posiblemente, eclampsia ⁷.

Hasta el momento no existe una guía única para el manejo para la hipertensión posparto, lo cual condiciona estrategias de manejo en su mayoría incorrectas. Con base en la fisiopatología de la preeclampsia durante el puerperio, parte del tratamiento incluye suspender el uso de analgésicos no esteroideos, sustituyéndolos por fármacos que no afecten las prostaglandinas renales para lograr un manejo adecuado del dolor, obteniendo resultados satisfactorios ⁸. En otros casos serán necesarios fármacos que permitan lograr un balance hídrico neutro en pacientes que presentan sobrecarga de volumen y el empleo de tratamientos antihipertensivos que pueden ser utilizadas por cortos periodos ⁹.

Se han propuesto diferentes intervenciones para acelerar la recuperación de las preeclámpticas durante el posparto, pero la efectividad de estos tratamientos, al igual que el tratamiento antihipertensivo ideal, aún debe ser investigada. Las preeclámpticas severas pueden experimentar persistencia de la hipertensión después del parto, secundaria al exceso de agua corporal total y

secreción inadecuada de sodio producto de la disminución de la filtración glomerular ^{10,11}. Los diuréticos de asa, como la furosemida, pueden actuar en la sobrecarga hídrica, eliminando el líquido extravascular movilizado durante el puerperio, disminuyendo el volumen sanguíneo y la necesidad del uso de antihipertensivos ⁶. Al mismo tiempo se logra mantener la presión de llenado capilar pulmonar y aumentar en forma indirecta la presión oncótica, evitando el desarrollo de edema de pulmón e insuficiencia cardíaca congestiva ¹².

En la actualidad se conocen pocos datos confiables sobre el manejo de las pacientes con hipertensión posparto con diuréticos y, de igual forma, se desconoce su perfil de eficacia y seguridad, por lo que el objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de la furosemida en el control de la hipertensión arterial posparto en preeclámpticas severas.

MÉTODOS

La investigación se realizó entre enero de 2013 y diciembre de 2018 e incluyó embarazadas con diagnóstico de preeclampsia severa 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 participantes.

El tamaño de la muestra se estimó usando la fórmula estadística para contrastar dos promedios. La diferencia esperada en los promedios de presión sanguínea entre los grupos se tomó como 10 mm de Hg. El tamaño de la muestra se estimó en 225 sujetos por cada grupo con un nivel de significancia del 5 % y potencia de 90 %. Se seleccionaron preeclámpticas severas que fueron asignadas al azar para ser tratadas con furosemida (grupo A) o asignadas al grupo control (grupo B). Para obtener una distribución igual en cada grupo, se asignaron sobres sellados que fue abierto por personal externo a la investigación. Esa asignación a cada grupo se realizó una lista aleatoria de números generados por computadora para que la farmacia preparara paquetes que contenían alfametildopa – cloruro de potasio con o sin

furosemida, ambos en presentación idéntica, etiquetados con el número de la lista. Se siguió este procedimiento para garantizar el desconocimiento de asignación por las pacientes en cada grupo. La medicación fue empacada y enviada al personal responsable del tratamiento que también era independiente a la investigación.

Se excluyó a las embarazadas con desprendimiento prematuro de placenta, síndrome de HELLP, gestación múltiple, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematólogicas, hepática, renal o sistémica crónica, anemia falciforme, diabetes mellitus pre o gestacional, concentraciones séricas de potasio menor de 3 mEq/L al momento de la selección, antecedentes de consumo de diuréticos o suplementos de potasio, inestabilidad hemodinámica periparto, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo realizar el seguimiento u obtener muestras de sangre y con contraindicaciones para el uso de furosemida. 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 horas o más de diferencia. La proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 48 horas, o 1 a 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. Las mediciones de presión sanguínea se realizaron en posición sentada después de 15 minutos de descanso, usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con 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.

Antes del inicio de la investigación se realizó un examen físico en el cual se evaluó edad materna, edad gestacional al momento del parto, peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial y frecuencia cardíaca. Las pacientes en el grupo A iniciaron el tratamiento con una dosis de furosemida oral (40 mg) junto con 250 mg de alfametildopa cada 6 horas y 1 gramo de cloruro de potasio luego de suspender el tratamiento con sulfato de magnesio endovenoso y del inicio de la diuresis espontánea (más de 50 mL/hora

por dos horas consecutivas sin estímulo) durante la hospitalización y antes del alta. Las pacientes del grupo B solo recibieron alfametildopa. Durante el periodo de estudio, no se limitaron las actividades de las pacientes en ambos grupos.

Para la medición de los parámetros de laboratorio se recolectaron 10 mL de sangre de la vena antecubital en todas las pacientes antes la asignación a cada grupo y 48 horas después de del parto. 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 almacenadas a -70° 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 y creatinina también se determinaron por espectrofotometría con un kit comercial (DiaSys Diagnostic Systems®, Alemania) con una sensibilidad de 0.1 mg/dL. Las concentraciones de transaminasa glutámico-oxalacética y transaminasa glutamato-piruvica 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 determinaciones de las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica se realizaron con una prueba comercial cuantitativa, usando una prueba enzimática de lactato a piruvato (Roche Diagnostics Corp®, EE.UU.). Los valores de referencia para cada prueba fue: aspartato aminotransferasa 10 a 40 UI/L, alanino aminotransferasa 10 a 45 UI/L, y deshidrogenasa láctica 300 a 600 U/L. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron menores del 8 % y 10 %.

Las pacientes de ambos grupos recibieron vigilancia posparto similar, incluida la presión arterial y pulso, medición del peso y diuresis. Durante la duración del estudio, se realizó el monitoreo electrónico de la presión arterial en forma discontinua. Los parámetros hemodinámicos se midieron en forma inicial cada 30 minutos en las cuatro primeras horas después de la asignación a cada grupo y posteriormente cada cuatro horas. Si se presentaba algún caso de alteración hemodinámica de cualquier tipo, la paciente era excluida de la investigación y se tomaron las medidas adecuadas para el tratamiento de acuerdo al médico tratante. También se analizaron en cada grupo otros efectos adversos que fueron

evaluados por un miembro del grupo que desconocía que tratamiento había recibido la paciente.

Los datos se presentan como valores absolutos y relativos. Para comprobar la distribución normal de los datos se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis estadístico entre los dos grupos se realizó con la prueba t de Student para datos no relacionados, de manera de comparar las características demográficas, valores de presión arterial, frecuencia cardíaca y parámetros de laboratorio. Los datos cualitativos de la persistencia de hipertensión y frecuencia de efectos adversos fueron analizados con la prueba exacta de Fisher para calcular el riesgo relativo (RR), y el número necesario de tratar entre los grupos y el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) para cada una de las variables cualitativas de las resultantes estudiadas. Se fijó la significancia estadística en $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se seleccionaron 450 pacientes preeclámpticas severas (225 en el grupo A y 225 en el grupo B) seleccionadas se excluyeron del análisis 11 pacientes del grupo A y 17 pacientes del grupo B, porque durante el periodo de estudio tuvieron que ser tratadas con más de dos antihipertensivos. También, se eliminaron del análisis 27 pacientes (16 pacientes del grupo A y 11 pacientes en el grupo B) por carecer de datos clínicos o de laboratorios completos durante el tratamiento. En total, para el análisis final estaban disponibles los datos de 198 pacientes en el grupo A y 197 pacientes en el grupo B en cada uno de los grupos.

En la tabla 1 se muestran las características generales de ambos grupos de pacientes al inicio del estudio. No se encontraron diferencias entre los grupos con relación a la edad, edad gestacional al momento del parto y el índice de masa corporal ($p = ns$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de parto vaginal y de nuliparidad entre ambos grupos ($p = ns$).

En la tabla 2 se muestran las variables clínicas analizadas en ambos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca entre ambos grupos inmediatamente después del parto ($p = ns$). No obstante, luego de 48 horas se observaron disminuciones estadísticamente significativas en los valores de presión arterial sistólica ($126,0 \pm 12,8$ mm

de Hg para el grupo A comparado con $140,6 \pm 9,4$ mm de Hg para el grupo B; $p < 0,0001$), presión arterial diastólica ($87,2 \pm 11,8$ mm de Hg para el grupo A comparado con $94,9$ mm de Hg para el grupo B; $p < 0,0001$) entre las pacientes tratadas con furosemida y las pacientes del grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de frecuencia cardíaca ($p = 0,3289$). Se observó persistencia de la hipertensión en 52 pacientes (26,3 %) del grupo A y en 134 pacientes (68,0 %) del grupo B ($p < 0,0001$). Las pacientes tenían RR de 0,400 (IC 95 %; 0,312 – 0,512). El número de pacientes necesarios de tratar es de 2,39 (IC 95 %; 1,97 – 3,05).

En la tabla 3 se muestran los valores de los parámetros de laboratorio inmediatamente y luego de 48 horas del parto. No se encontraron diferencias significativas en los valores de hemoglobina, plaquetas, creatinina, urea, transaminasas y deshidrogenasa láctica ($p = ns$).

En ambos grupos el efecto adverso más común fue la cefalea (tabla 4). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0,5004$). Otros efectos adversos como náuseas y vómitos también fueron frecuentes en ambos grupos, pero tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,5435$ y $p = 0,8102$, respectivamente). El resto de los efectos adversos tampoco mostraron diferencias significativas entre los grupos ($p = ns$).

DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación demuestran que el uso de furosemida en preeclámpticas severas permite un mejor control de la hipertensión posparto, ya que disminuye en forma significativa los valores de presión arterial sistólica y diastólica, al igual que la persistencia de hipertensión, sin alterar los parámetros de laboratorio. Estos resultados aportan evidencia sobre la utilidad del uso de furosemida, como tratamiento con ventajas clínicas a otros esquemas de tratamiento tradicionales.

La fisiopatología de la preeclampsia incluye vasoespasmo difuso con daño endotelial¹³. La pérdida de proteínas plasmáticas por la endoteliosis glomerular produce disminución de las concentraciones séricas de albumina y globulinas, disminución de la presión oncótica intravascular, escape de líquidos hacia el intersticio y espacio extravascular, resultando en reducción del volumen intravascular y edema sistémico^{14,15}. Durante el

puerperio, este líquido extravascular regresa, produciendo aumento de volumen dentro del compartimento intravascular ¹⁶. En algunos casos, la presión oncótica disminuye mientras aumenta la presión venosa central y capilar pulmonar, lo cual favorecen el desarrollo de edema pulmonar, especialmente en las preeclámpticas severas ^{17,18}. El uso prolongado de sulfato de magnesio endovenoso puede agravar todo este proceso y conducir a la aparición de estas complicaciones ¹⁹.

Existe escasa evidencia sobre el uso de diuréticos en preeclámpticas. En un estudio realizado por Ascarelli et al. ¹⁰ en preeclámpticas severas que recibieron dosis de 20 mg de furosemida durante 5 días el período posparto mejoró la recuperación del paciente al disminuir la presión arterial y la demanda de fármacos antihipertensivos. En otro ensayo en 19 pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa que recibieron 40 mg de furosemida o placebo inmediatamente después del parto, se registraron diferencias significativas entre ambos grupos con relación a los valores de presión arterial y persistencia de la hipertensión posparto ²⁰. Se encontró cambios en la presión arterial los días uno, tres y siete después del parto (-6.5 mm de Hg comparado con -3.5 mm de Hg el primer día, -10.6 mm de Hg comparado con -9.75 mm de Hg el tercer día, y -11.5 mm de Hg y -7.8 mm de Hg luego de 7 días de tratamiento en el grupo tratado con furosemida o el grupo placebo, respectivamente). En esta investigación se logró una disminución mayor de la presión arterial, alrededor de 15 mm de Hg en el grupo de pacientes del grupo A, mientras que en el grupo B se observó disminución alrededor de 11 mm de Hg.

Contrario a lo previamente expuesto, otro estudio no encontró diferencias significativas en la presión arterial sistólica y diastólica entre las preeclámpticas que recibieron furosemida comparado con aquellas que recibieron furosemida más nifedipina ²¹. La posible explicación para este hallazgo es la diferencia en el uso del antihipertensivo que se comenzó a usar tiempo después del inicio de la furosemida para evitar complicaciones relacionadas a la hipertensión.

El edema pulmonar y la insuficiencia cardíaca congestiva posparto pueden ocurrir como resultado del proceso de movilización de líquidos extravasculares, el tratamiento lógico sería utilizar un fármaco que permita mantener la presión venosa central y capilar pulmonar baja e intentar aumentar la presión oncótica para impedir la aparición de las complicaciones ^{17,22}. La restricción de líquidos en el puerperio, junto con la administración de diuréticos,

puede considerarse apropiada en circunstancias específicas. Este tratamiento también puede disminuir el riesgo de alteraciones del sistema nervioso central en preeclámpticas severas durante el puerperio, ya que tanto el edema cerebral como la eclampsia posparto, que están íntimamente relacionados con la perfusión cerebral ^{23,24}, podrían evitarse con la disminución del líquido intravascular y del tono venoso periférico ^{25,26}. Los riesgos del tratamiento con diuréticos posparto son escasos y se ha comprobado que disminuyen aún más con el uso de suplemento de potasio oral ²¹.

El beneficio potencial del uso de diuréticos en las preeclámpticas severas es un tema importante en la obstetricia y medicina materno-fetal contemporánea. Los pacientes con manifestaciones severas de preeclampsia sufren hipertensión marcada y en muchas ocasiones la tarea de controlar la hipertensión arterial posparto asociada a sobrecarga de volumen puede ser difícil. Los resultados de esta investigación demuestran que la persistencia de hipertensión en el posparto es menor en las preeclámpticas severas que recibieron furosemida comparado con el grupo de pacientes que no lo recibieron. Este estudio también demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con relación a los valores de presión arterial sistólica y diastólica en las pacientes tratadas con furosemida comparado con los controles, lo cual puede ser la causa de las diferencias de la persistencia de hipertensión entre ambos grupos.

En este estudio se seleccionó un límite de presión arterial de 150 / 110 mm de Hg para considerar la persistencia de la hipertensión. Este 'blanco' terapéutico está basado en las sugerencias de mantener la presión arterial sistólica lo más cerca a los niveles ideales ²⁷. Este límite de presión arterial es consistente con diferentes revisiones sobre el tratamiento con drogas antihipertensivas durante el posparto ¹.

Hasta el momento, este es uno de los estudios con mayor número de pacientes seleccionadas en los que se analizan tendencias y cambios de varias características clínicas y de laboratorio en preeclámpticas severas tratadas con furosemida. La principal fortaleza del estudio radica en el hecho que se realizó en un hospital que atiende una importante cantidad de embarazadas. Por lo tanto, la población de estudio representa un amplio espectro de la población, lo que limita la posibilidad de sesgo de selección.

Una posible limitación del estudio es la posibilidad de sesgo entre los profesionales que realizaron el estudio, quienes podrían haber prestado mayor atención al grupo de pacientes tratadas con furosemida, pero esta no parece ser la razón de las diferencias entre los dos grupos.

Los resultados de la investigación permiten concluir que el uso de furosemida produce disminuciones significativas en los valores promedios de presión arterial sistólica y diastólica, al igual que en la frecuencia de persistencia de hipertensión postparto en preeclámpticas severas, sin afectar los parámetros de laboratorio ni aumentar la frecuencia de efectos adversos. Estos resultados sugieren que las preeclámpticas severas pueden beneficiarse del uso de este tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10: CD002252.
2. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (7): CD001449
3. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation*. 2015; 132(18): 1726-33.
4. Walters BN, Thompson ME, Lee A, de Swiet M. Blood pressure in the puerperium. *Clin Sci (Lond)*. 1986; 71(5): 589-94.
5. Wei J, Wang Y, Xu J, Zhang C, Zhou H, Liu G. Clinical study on the factors affecting the postpartum recovery of patients with hypertensive pregnancy disorders at a Chinese hospital. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(3): 456-461
6. Hussein W, Lafayette RA. Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23(1): 46-53.
7. Cairns AE, Pealing L, Duffy JMN, Roberts N, Tucker KL, Leeson P, et al. Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *BMJ Open*. 2017; 7(11): e018696.
8. Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, Shields LE, Druzin ML, Scavone BM, et al. Consensus bundle on severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *J Midwifery Womens Health*. 2017; 62(4): 493-501.
9. Saritas T, Moeller MJ. Glomerular disease: pre-eclampsia, podocyturia and the role of parietal epithelial cells. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(11): 615-6.
10. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(1): 29-33.
11. Dyer RA, Piercy JL, Reed AR, Lombard CJ, Schoeman LK, James MF. Hemodynamic changes associated with spinal anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia. *Anesthesiology*. 2008; 108(5): 802-11.
12. Carr DB, Gavrila D, Brateng D, Easterling TR. Maternal hemodynamic changes associated with furosemide treatment. *Hypertens Pregnancy*. 2007; 26(2): 173-8.
13. Goulopoulou S. Maternal vascular physiology in preeclampsia. *Hypertension*. 2017; 70(6): 1066-1073.
14. Crozier TM, Wallace EM, Parkin WG. Haemodynamic assessment in pregnancy and pre-eclampsia: A Guytonian approach. *Pregnancy Hypertens*. 2015; 5(2): 177-81.
15. Rodriguez GC, Albarran HA, Zeron HM. Hemodynamic evaluation and anti-hypertensive schemes used in puerperal women following pre-eclampsia. *Mymensingh Med J*. 2012; 21(2): 327-32.
16. Risberg A, Sjöquist M, Wedenberg K, Olsson U, Larsson A. Water balance during parturition and early puerperium: A prospective open trial. *Clin Biochem*. 2015; 48(13-14): 837-42
17. Anthony J, Schoeman LK. Fluid management in pre-eclampsia. *Obstet Med*. 2013; 6(3): 100-104.

18. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2014; 65(4): 137-49.
19. Gandhi S, Sun D, Park AL, Hladunewich M, Silversides CK, Ray JG. The Pulmonary Edema Preeclampsia Evaluation (PEPE) Study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36(12): 1065-1070.
20. Matthews G, Gornall R, Saunders NJ. A randomized placebo controlled trial of loop diuretics in moderate/severe pre-eclampsia, following delivery. *J Obstet Gynaecol*. 1997; 17(1): 30-2.
21. Veena P, Perivela L, Raghavan SS. Furosemide in postpartum management of severe preeclampsia: A randomized controlled trial. *Hypertens Pregnancy*. 2017; 36(1): 84-89.
22. Titze J. Water-free sodium accumulation. *Semin Dial*. 2009; 22(3): 253-5.
23. Kreepala C, Luangphiphat W, Villarroel A, Kitporntheranunt M, Wattanavaekin K, Piyajarawong T. Effect of magnesium on glomerular filtration rate and recovery of hypertension in women with severe preeclampsia. *Nephron*. 2018; 138(1): 35-41.
24. Ueda A, Kondoh E, Kawasaki K, Mogami H, Chigusa Y, Konishi I. Magnesium sulphate can prolong pregnancy in patients with severe early-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(19): 3115-20.
25. Goodlin RC. Venous reactivity and pregnancy abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986; 65(4): 345-8.
26. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated gestational hypertension. *BJOG*. 2006; 113(9): 1044-52.
27. Shields LE, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(4): 415.e1-415.e5.

Tabla 1. Características generales.

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Furosemida (n = 198)	GRUPO B Controles (n = 197)	P
Edad materna, años	23,4 +/- 2,8	22,9 +/- 3,1	0,0933
Edad gestacional al momento del parto, semanas	35,9 +/- 1,9	35,8 +/- 1,5	0,1733
Índice de masa corporal, Kg/m ²	29,8 +/- 2,8	30,2 +/- 3,0	0,1713
Parto vaginal, n (%)	119 (60,1)	135 (68,6)	0,0930
Nuliparidad, n (%)	151 (76,3)	154 (78,2)	0,7192

Tabla 2. Parámetros clínicos.

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Furosemida (n = 198)	GRUPO B Controles (n = 197)	p
Presión arterial sistólica, mm de Hg			
Inmediatamente después del parto	156,2 +/- 12,8	155,3 +/- 11,7	0,4663
48 horas después del parto	126,0 +/- 16,4	140,6 +/- 9,4	< 0,0001
Presión arterial diastólica, mm de Hg			
Inmediatamente después del parto	103,6 +/- 8,6	105,0 +/- 9,4	0,1233
48 horas después del parto	87,2 +/- 11,8	94,9 +/- 7,8	< 0,0001
Frecuencia cardiaca, Latidos x min			
Inmediatamente después del parto	80,3 +/- 8,7	81,1 +/- 8,3	0,3544
48 horas después del parto	79,5 +/- 10,7	80,1 +/- 9,6	0,3289
Persistencia de hipertensión, n (%)	52 (26,3)	134 (68,0)	< 0,0001

Tabla 3. Parámetros de laboratorio.

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Furosemida (n = 198)	GRUPO B Controles (n = 197)	p
Hemoglobina, gr/L			
Inmediatamente después del parto	11,8+/- 2,0	12,1 +/- 1,9	0,1273
48 horas después del parto	10,1 +/- 1,6	10,4 +/- 2,1	0,1110
Plaquetas (x 100,000/dL)			
Inmediatamente después del parto	132,3 +/- 20,8	136,4 +/- 22,2	0,0542
48 horas después del parto	175,0 +/- 28,1	169,2 +/- 22,6	0,1234
Creatinina (mg/dL)			
Inmediatamente después del parto	0,69 +/- 0,13	0,71 +/- 0,10	0,0875
48 horas después del parto	0,72 +/- 0,28	0,68 +/- 0,19	0,0818
Urea (mg/dL)			
Inmediatamente después del parto	21,2 +/- 4,7	20,4 +/- 4,8	0,0950
48 horas después del parto	16,7 +/- 6,0	17,8 +/- 7,6	0,1111
Transaminasa glutámico-oxalacética (UI/L)			
Inmediatamente después del parto	44,8 +/- 9,1	43,2 +/- 9,2	0,0831
48 horas después del parto	39,6 +/- 16,2	41,8 +/- 9,5	0,1023
Transaminasa glutamato-piruvica (UI/L)			
Inmediatamente después del parto	30,4 +/- 8,9	30,8 +/- 8,8	0,6536
48 horas después del parto	28,5 +/- 9,5	28,2 +/- 7,8	0,7319
Deshidrogenasa láctica (UI/L)			
Inmediatamente después del parto	555,0 +/- 252,8	543,9 +/- 238,7	0,6539
48 horas después del parto	431,9 +/- 212,5	496,1 +/- 297,5	0,1335

Tabla 4. Efectos adversos.

n (%)	GRUPO A Furosemida (n = 198)	GRUPO B Controles (n = 197)	p
Cefalea	17 (8,5)	21 (10,7)	0,5004
Nauseas	15 (7,5)	11 (5,6)	0,5435
Vómitos	10 (5,1)	8 (4,0)	0,8102
Epigastralgia	7 (3,5)	8 (4,0)	0,7995
Alteraciones visuales	4 (2,0)	6 (1,5)	0,5430
Palpitaciones	4 (2,0)	2 (1,0)	0,6851

Artículos de Investigación

Cambios histológicos del tracto genital y riesgo de malignidad, en hombres transgénero sometidos a tratamiento androgénico.

Mireia Medina Soriano, Claudia Pilar Clemente Tomás, Patricia Cañete San Pastor, Ana María de Gonzalo Santos, Olivia Sanz Martínez, María Luisa Pérez Ebri, María Reyes Balanzá Chancosa.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia, España).

RESUMEN

Introducción y objetivos: La identidad de género es la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente. En algunos casos, la adquisición de los caracteres sexuales secundarios del otro género es importante en el proceso de reasignación de género, siendo importante el tratamiento endocrinológico. La cuestión es si la administración prolongada de andrógenos es segura en los casos de pacientes transexuales mujer a hombre, ya que es poca la evidencia científica a largo plazo. El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas de los pacientes trans de nuestra unidad, y los hallazgos anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas de histerectomía y doble anexectomía, para ver la influencia de la androgenoterapia en los genitales internos femeninos. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo donde se analizaron datos demográficos y clínicos de los pacientes remitidos para cirugía genital, así como se analizaron los resultados del estudio anatomopatológico de las piezas de histerectomía y anexectomía. **Resultados:** Se incluyeron 66 pacientes, de los que 59 se intervinieron. No se halló malignidad en ninguna de las piezas quirúrgicas, sí diversos hallazgos benignos como miomas, atrofia/proliferación endometrial, actividad folicular en ovarios u ovarios tipo síndrome de ovario poliquístico. **Conclusiones:** La exposición a andrógenos a largo plazo no parece producir cambios malignos en la histología uterina ni ovárica, sin embargo, a menudo lleva a cambios en la actividad y la arquitectura ovárica, apreciándose en la mayoría de los casos ovarios funcionales e incluso semejantes a los observados en mujeres con ovario poliquístico.

PALABRAS CLAVE: transexualidad, identidad de género, hombres transgénero, androgenoterapia.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Gender identity is the internal and individual experience of the gender as each person feels it. In some cases, the acquisition of secondary sexual characteristics of the other gender is important in the process of gender reassignment, with endocrinological treatment being important. The question is whether prolonged administration of androgens is safe in cases of transsexual women to men, since there is little scientific evidence in the long term. The aim of this study is to analyze the clinical characteristics of trans patients in our unit, and the anatomopathological findings of the surgical pieces of hysterectomy and double adnexectomy, to see the influence of androgen therapy on the female internal genitalia. **Methods:** This is a descriptive study where demographic and clinical data of the patients referred for genital surgery were analyzed, as well as the results of the anatomopathological study of the hysterectomy and adnexectomy pieces were analyzed. **Results:** 66 patients were included, of which 59 were intervened. No malignancy was found in any of the surgical pieces, but several benign findings such as myomas, endometrial atrophy / proliferation, follicular activity in ovaries or ovaries like polycystic ovary syndrome. **Conclusions:** Long-term exposure to androgens does not seem to produce malignant changes in uterine or ovarian histology, however, it often leads to changes in ovarian activity and architecture, with functional ovaries being seen in most cases and even similar ones. those observed in women with polycystic ovary.

KEYWORDS: transsexuality, gender identity, transgender men, androgen therapy

INTRODUCCIÓN

La identidad de género es la vivencia interna e individual del género tal como cada persona la siente. Esta circunstancia personal puede corresponder o no con el sexo asignado en el nacimiento, consistente en la apreciación visual de los órganos genitales externos. La existencia de personas trans, cuya identidad de género sentida no corresponde con la que le asignaron al nacer, está presente en todas las culturas de la humanidad y en todo tiempo histórico¹. En algunos casos, la adquisición de los caracteres sexuales secundarios del otro género es importante en el proceso de reasignación de género, aunque no es un paso necesario para todas las personas trans. En este aspecto, el tratamiento endocrinológico es la primera herramienta para conseguirlo. Sin embargo, los riesgos médicos de las hormonas exógenas hace que tenga que encontrarse un balance entre las necesidades psicológicas de los pacientes y estos riesgos^{2, 3}. Una cuestión importante es si la administración prolongada de andrógenos es segura, ya que son pocos los casos publicados, por lo que es poca la evidencia científica a largo plazo y se cree que hay infraestimación de las complicaciones^{4, 5}. Uno de los primeros artículos publicados al respecto en 1985 con 32 pacientes, no objetivó ningún caso de malignización, pero sí describen otros hallazgos anatomopatológicos como atrofia endometrial⁶. Posteriormente, se publicaron otras series de entre 12 y 112 pacientes, sin hallazgos de malignidad, pero sí atrofia endometrial y ovarios con características similares al síndrome de ovario poliquístico (SOP)⁷⁻⁹.

Son pocos los casos reportados en la literatura de cáncer en pacientes sometidas a tratamiento androgénico, pero hacen referencia a cáncer de ovario (3 casos), vagina (1 caso), cérvix (2 casos) y endometrio (1 caso)¹⁰⁻¹⁵. Actualmente, nuestro conocimiento acerca de la seguridad de la administración de testosterona sobre el tracto genital femenino es limitado, y los datos disponibles son discordantes. El objetivo de este trabajo es analizar las características de los pacientes trans de nuestra unidad y los hallazgos anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas, para ver la influencia de la androgenoterapia en los genitales internos femeninos.

MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo realizado por el servicio de Ginecología del Hospital Universitario

Doctor Peset de Valencia, que forma parte de la Unidad de Identidad de Género (UIG) de la Comunidad Valenciana, en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica. Los pacientes que acuden a la UIG son valorados según el protocolo establecido, por un psicólogo clínico especializado, y por un endocrinólogo, el cual inicia y controla el tratamiento hormonal cruzado. Desde el servicio de endocrinología se nos remiten aquellos sujetos con deseo de cirugía genital (histerectomía y doble anexectomía).

Se han revisado y analizado las historias clínicas de los pacientes que llegaron a nuestras consultas para valorar la realización de cirugía genital, desde el año 2008 hasta el 2018. Se recogieron y analizaron datos demográficos y clínicos como: edad, edad de la menarquia, peso y talla, índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia, hipotiroidismo y tabaquismo), meses de androgenoterapia hasta la cirugía, vía de acceso quirúrgico y complicaciones postquirúrgicas. También se revisaron los hallazgos anatomopatológicos encontrados en las piezas quirúrgicas de histerectomía y anexectomía. En primer lugar, se dividieron los hallazgos según benignos o malignos. En segundo lugar, se realizó una clasificación de los diferentes hallazgos benignos encontrados en útero, trompas, ovarios y cérvix.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 66 pacientes, de los cuales 59 habían sido intervenidos de histerectomía y doble anexectomía (89,39%). Hubo 7 pacientes a los que no se les llegó a intervenir, algunos revocaron la cirugía por motivos personales, y otros fueron pérdidas de seguimiento. De los intervenidos, a 56 (94,91%) se les operó vía laparoscópica y a 3 (5,08%) por laparotomía. Las 3 laparotomías se indicaron por dificultades técnicas por adherencias y/o varias cirugías abdominales previas. Hubo 2 casos con complicaciones postquirúrgicas (7%), siendo éstas un hematoma de cúpula vaginal que requirió ingreso para antibioterapia intravenosa y que finalmente drenó espontáneamente; y una hemorragia vaginal puntual al mes de la cirugía, que no requirió ningún tipo de intervención.

La media de edad de los pacientes operados, al inicio del seguimiento en nuestra unidad, fue de 29,31 años, con una edad promedio de menarquia de 12,43 años. El peso y la talla medios, previos a la intervención, fueron de 70,6 kg y 164,23 cm, respectivamente; lo

que suponía un IMC promedio de 26,18. Presentaban factores de riesgo cardiovascular 10 pacientes (16.9%), entre los que destacaban la diabetes mellitus, la dislipemia, el hipotiroidismo y el tabaquismo. Los pacientes recibieron previamente a la cirugía una media de 29,72 meses de tratamiento con androgenoterapia (tabla 1). En relación al estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas, en el útero se observaron pólipos endometriales únicos en 6 pacientes (9,8%), y leiomiomas en 8 pacientes (13,8%), en el mayor de los casos en número de 4 miomas, sin superar ninguno de ellos los 5 cm. A nivel endometrial, en 25 pacientes (42,6%) se halló un patrón endometrial atrófico, y de tipo proliferativo en otros 22 (37,7%). Sólo en uno de los casos (1,63%) se obtuvo un resultado de tumoración, concretamente, un tumor adenomatoide (de características benignas). Respecto al estudio anatomopatológico cervical, se observó metaplasia en 14 pacientes (23%), y en otros 9 (14,7%), se observaron quistes mucosos endocervicales. El resto de piezas quirúrgicas no mostraron hallazgos de interés.

El estudio histológico de las trompas no mostraba ninguna alteración en 56 pacientes (95%). Y, sólo en 3 sujetos (5%), se observaron quistes paratubáricos. El análisis histopatológico de los ovarios mostró actividad folicular en 53 pacientes (90%). En otros 4 pacientes (6,7%) se observó un patrón de poliquistosis cortical similar al hallado en los ovarios de las pacientes con SOP. Sólo en 2 pacientes (3.3%) se obtuvo un patrón ovárico fibroso (tabla 2).

DISCUSIÓN

La histerectomía total con doble anexectomía vía laparoscópica ofrece resultados quirúrgicos adecuados para la cirugía de reasignación de sexo, con escasa morbilidad posterior, en comparación con la vía laparotómica 16. Los hallazgos histológicos encontrados en nuestros pacientes, nos sugieren que el tratamiento androgénico prolongado no condiciona proliferación maligna de las células de los órganos del tracto genital femenino, aunque pueden tener influencia en la aparición de otros hallazgos benignos. El rol de los andrógenos en el útero no está del todo claro. Se detectan receptores androgénicos tanto en endometrio como en miometrio, encontrando mayores cambios a nivel del endometrio, tanto atrofia del mismo como proliferación e incluso hiperplasia, debido a la conversión de esos andrógenos en estrógenos 17. Esta aromatización de andrógenos se ha demostrado en población de mujeres jóvenes en

edad reproductiva, como corresponde a la población de estudio de transexuales mujer a hombre (MaH) 18. Sin embargo, la mayoría de estudios que evalúan el efecto de la terapia androgénica en el útero, y particularmente en el endometrio, hacen referencia a población en edad postmenopáusica, donde parece ser que los andrógenos tienden más a provocar una atrofia endometrial, en lugar de proliferación 17-20. En cuanto al miometrio, nos encontramos como hallazgo benigno, pacientes con miomas, lo que puede deberse a la intensa expresión de receptores androgénicos tras un tratamiento prolongado con andrógenos. Estudios experimentales sugieren que la administración de testosterona se asocia con hipertrofia de células miometriales 21. Sin embargo, la prevalencia de miomas en la población general, aunque es difícil de conocer ya que muchas veces se trata de un hallazgo casual, oscila entre el 7 y el 25%, según series 22-25. No obstante, según la clasificación por edad, en mujeres de 25 a 29 años, la prevalencia es de 3.3 por 1000 mujeres; en la franja de 30 a 34, prevalencia de 6.8, en 35 a 39 años; prevalencia de 10.3, y de 40 a 44, prevalencia de 16.0 22. Si correlacionamos estos datos de la literatura con nuestros hallazgos, la incidencia de miomas en nuestra población está aumentada para todos los grupos de edad, excluyendo el de 40-44 años. Los cambios que se pueden observar en los ovarios debido al efecto de los andrógenos, son a consecuencia de efectos directos e indirectos de los mismos, actuando sobre la proliferación y crecimiento de las células ováricas 7. Uno de los hallazgos más frecuentes en los pacientes transexuales MaH es encontrarnos con ovarios de aspecto poliquístico, con un aumento significativo del número de los folículos antrales pequeños 26. Esto se relaciona con el hallazgo de ovarios de aspecto poliquístico en mujeres con causas ováricas de hiperandrogenismo (síndrome de ovario poliquístico) y no ováricas, como hiperplasia adrenal congénita o tumores productores de andrógenos 27. Este hecho debido al incremento de estímulo de factores de crecimiento debido a andrógenos en exposiciones prolongadas, que afectan a las células de la teca y de la granulosa, inhibiendo además la apoptosis 28, 29. Uno de los estudios en pacientes transexuales MaH con una mayor población, obtiene hallazgos que coinciden con la evidencia disponible, con prácticamente un 80% de pacientes con hallazgos histológicos tipo SOP en los ovarios analizados 7. Nuestros resultados son más heterogéneos, no solo limitados por la menor muestra, sino por la heterogeneidad en el tiempo de tratamiento

androgénico, lo que parece influir en los hallazgos anatomopatológicos. Otro hallazgo destacable en el análisis histopatológico de los ovarios en nuestra población, es la detección de actividad folicular en un 24.3% de los pacientes. El hecho de objetivar actividad folicular en pacientes sometidos a tratamiento androgénico (sin cirugía genital), nos hace reflexionar acerca del riesgo de gestación en hombres trans no operados que mantienen relaciones sexuales con hombres cis, con penetración vaginal. Varios estudios describen casos de gestación en hombres trans durante el tratamiento hormonal cruzado con andrógenos 30, 31, por lo que si un embarazo no es algo que la pareja desee, se debe aconsejar a nuestros pacientes en esta situación que empleen métodos anticonceptivos para evitar la gestación.

CONCLUSIÓN

Los pacientes transexuales MaH representan un modelo particularmente interesante para estudiar los efectos de la androgenoterapia en el tracto genital femenino. En conclusión, la exposición a andrógenos a largo plazo no parece producir malignización en útero y anejos, sin embargo a menudo lleva a cambios en la actividad y la arquitectura ovárica, apreciándose en la mayoría de los casos ovarios funcionales e incluso semejantes a los observados en mujeres con SOP.

BIBLIOGRAFIA

1. Boletín Oficial del Estado. Ley 8/2017, de 7 de abril, integral del reconocimiento del derecho a la identidad y a la expresión de género en la Comunitat Valenciana. BOE-A2017-5118, núm. 112, de 11 de mayo de 2017.
2. Moore, E., Wisniewski, A., & Dobs, A. (2003). Endocrine treatment of transsexual people: a review of treatment regimens, outcomes, and adverse effects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3467-3473.
3. Gooren, L. (2005). Hormone treatment of the adult transsexual patient. *Hormone Research in Paediatrics*, 64(Suppl. 2), 31-36.
4. Levy, A., Crown, A., & Reid, R. (2003). Endocrine intervention for transsexuals. *Clinical Endocrinology*, 59(4), 409-418.
5. Mueller, A., & Gooren, L. (2008). Hormone-related tumors in transsexuals receiving treatment with cross-sex hormones. *European Journal of Endocrinology*, 159(3), 197-202.
6. Miller, N., Bedard, Y. C., Cooter, N. B., & Shaul, D. L. (1986). Histological changes in the genital tract in transsexual women following androgen therapy. *Histopathology*, 10(7), 661-669.
7. Grynberg, M., Fanchin, R., Dubost, G., Colau, J. C., Brémont-Weil, C., Frydman, R., & Ayoubi, J. M. (2010). Histology of genital tract and breast tissue after long-term testosterone administration in a female-to-male transsexual population. *Reproductive biomedicine online*, 20(4), 553-558.
8. Perrone, A. M., Cerpolini, S., Maria Salfi, N. C., Ceccarelli, C., De Giorgi, L. B., Formelli, G., ... & Meriggiola, M. C. (2009). Effect of Long-Term Testosterone Administration on the Endometrium of Female-to-Male (FtM) Transsexuals. *The journal of sexual medicine*, 6(11), 3193-3200.
9. Loverro, G., Resta, L., Dellino, M., Cascarano, M. A., Loverro, M., & Mastrolia, S. A. (2016). Uterine and ovarian changes during testosterone administration in young female-to-male transsexuals. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 55(5), 686-691.
10. Urban, R. R., Teng, N. N., & Kapp, D. S. (2011). Gynecologic malignancies in female-to-male transgender patients: the need of original gender surveillance. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 204(5), e9-e12.
11. Hage, J. J., Dekker, J. J. M. L., Karim, R. B., Verheijen, R. H. M., & Bloemena, E. (2000). Ovarian cancer in female-to-male transsexuals: report of two cases. *Gynecologic oncology*, 76(3), 413-415.
12. Dizon, D. S., Tejada-Berges, T., Koelliker, S., Steinhoff, M., & Granai, C. O. (2006). Ovarian cancer associated with testosterone supplementation in a female-to-male transsexual patient. *Gynecologic and obstetric investigation*, 62(4), 226-228.
13. Schenck, T. L., Holzbach, T., Zantl, N., Schuhmacher, C., Vogel, M., Seidl, S., ... & Giunta,

- R. E. (2010). Vaginal carcinoma in a female-to-male transsexual. *The journal of sexual medicine*, 7(8), 2899-2902.
14. Driák, D., & Samudovsky, M. (2005). Could a man be affected with carcinoma of cervix?-The first case of cervical carcinoma in trans-sexual person (FtM)-case report. *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-*, 48(1), 53.
 15. Joint, R., Chen, Z. E., & Cameron, S. (2018). Breast and reproductive cancers in the transgender population: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.
 16. O'hanlan, K. A., Dibble, S. L., & Young-Spint, M. (2007). Total laparoscopic hysterectomy for female-to-male transsexuals. *Obstetrics & Gynecology*, 110(5), 1096- 1101.
 17. Zang, H., Sahlin, L., Masironi, B., Eriksson, E., & Lindén Hirschberg, A. (2007). Effects of testosterone treatment on endometrial proliferation in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2169-2175.
 18. Futterweit, W., & Deligdisch, L. (1986). Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(1), 16-21.
 19. Hickok, L. R., Toomey, C., & Speroff, L. (1993). A comparison of esterified estrogens with and without methyltestosterone: effects on endometrial histology and serum lipoproteins in postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*, 82(6), 919-924.
 20. Gelfand MM1, Ferenczy A, Bergeron C. (1989). Endometrial response to estrogenandrogen stimulation. *Prog Clin Biol Res*. 1989;320:29-40.
 21. Braga, M., Bhasin, S., Jasuja, R., Pervin, S., & Singh, R. (2012). Testosterone inhibits transforming growth factor- β signaling during myogenic differentiation and proliferation of mouse satellite cells: potential role of follistatin in mediating testosterone action. *Molecular and cellular endocrinology*, 350(1), 39-52.
 22. Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., ... & Hunter, D. J. (1997). Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics & Gynecology*, 90(6), 967-973.
 23. Marsh, E. E., Ekpo, G. E., Cardozo, E. R., Brocks, M., Dune, T., & Cohen, L. S. (2013). Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18–30 years old): a pilot study. *Fertility and sterility*, 9 (7), 1951-1957.
 24. Downes, E., Sikirica, V., Gilabert-Estelles, J., Bolge, S. C., Dodd, S. L., Maroulis, C., & Subramanian, D. (2010). The burden of uterine fibroids in five European countries. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 152(1), 96-102.
 25. Cramer, S. F., & Patel, A. (1990). The frequency of uterine leiomyomas. *American journal of clinical pathology*, 94(4), 435-438.
 26. Spinder, T., Spijkstra, J. J., Van Den Tweel, J. G., Burger, C. W., Van Kessel, H., Hompes, P. G. A., & Gooren, L. J. G. (1989). The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 69(1), 151-157.
 27. De Leo, V., La Marca, A., Lanzetta, D., Cariello, P. L., D'antona, D., & Morgante, G. (1998). Effects of flutamide on pituitary and adrenal responsiveness to corticotrophin releasing factor (CRF). *Clinical endocrinology*, 49(1), 85-89.
 28. Sherwood, E. R., Van Dongen, J. L., Wood, C. G., Liao, S., Kozlowski, J. M., & Lee, C. (1998). Epidermal growth factor receptor activation in androgen-independent but not androgen-stimulated growth of human prostatic carcinoma cells. *British journal of cancer*, 77(6), 855.
 29. Takayama, K., Fukaya, T., Sasano, H., Funayama, Y., Suzuki, T., Takaya, R., ... & Yajima, A. (1996). Endocrinology: Iminunohistochemical study of steroidogenesis and cell proliferation in polycystic

-
- ovarian syndrome. *Human Reproduction*, 11(7), 1387- 1392.
30. Light, A. D., Obedin-Maliver, J., Sevelius, J. M., & Kerns, J. L. (2014). Transgender men who experienced pregnancy after female-to-male gender transitioning. *Obstetrics & Gynecology*, 124(6), 1120-1127.
31. Obedin-Maliver, J., & Makadon, H. J. (2016). Transgender men and pregnancy. *Obstetric medicine*, 9(1), 4-8.
-

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos.

<i>Edad (años)</i>	29,31 (16 – 49)
<i>Menarquia (años)</i>	12,43 (9 – 16)
<i>Peso (Kg)</i>	70,6 (40 – 136)
<i>Talla (cm)</i>	164,23 (152 – 176)
<i>IMC</i>	26,18 (16,65 – 44,41)
<i>FRCV (n° pacientes y %)</i>	10 (16,9%)
- <i>Diabetes Mellitus</i>	2 (3,38%)
- <i>Dislipemia</i>	6 (10,1%)
- <i>Hipotiroidismo</i>	3 (5,08%)
- <i>Tabaquismo</i>	31 (52,54%)
<i>Androgenoterapia (meses)</i>	29,72 (7 – 96)

Tabla 2. Resultados anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas

ÚTERO	
- Pólipos endometriales	6 (9,8%)
- Leiomiomas	8 (13,8%)
- Patrón endometrial atrófico	25 (42,6%)
- Patrón endometrial proliferativo	22 (37,7%)
- Tumor adenomatoide (benigno)	1 (1,63%)
CÉRVIX	
- Metaplasia	14 (23,7%)
- Quistes mucosas endocervicales	9 (14,7%)
- Sin hallazgos	36 (61%)
TROMPAS UTERINAS	
- Sin alteraciones	56 (95%)
- Quistes paratubáricos	3 (5%)
OVARIOS	
- Actividad folicular normal	53 (90%)
- Patrón SOP	4 (6,7%)
- Patrón fibroso	2 (3,3%)

Casos Clínicos

Dermatofibrosarcoma Protuberans Vulvar. Tres casos clínicos de localización inusual.

Espiau Romera, A; Borque Ibañez, A; Díaz Rabasa, B; Herrero Serrano, R; Ortega Marcilla, S; Ruiz Conde, MA.

- Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (ESPAÑA).

RESUMEN

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma fusocelular de grado intermedio de malignidad con máxima incidencia en adultos entre 20 y 40 años y de localización habitualmente troncular (cabeza, cuello extremidades superiores). Se presentan tres casos de DFSP de localización excepcional a nivel vulvar. Las pacientes fueron tratadas con vulvotomía respetando márgenes de seguridad pero, debido a la idiosincrasia del tumor, presentaron recidivas locales que precisaron de una nueva cirugía. En su posterior seguimiento no presentaron recaídas y se encuentran libres de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Dermatofibrosarcoma protuberans; Neoplasias de la vulva, Cirugía de Mohs.

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is an intermediate grade spindle-cell sarcoma with a highest incidence in adults between 20 and 40 years old and a trunk location (head, neck and arms). We introduce three case reports of vulvar DFSP considered unusual because of their location. The patients were conducted a free-margin vulvectomy but, due to the nature of the tumor, local reappearances required a second surgery. In the subsequent follow-up they did not suffer from any tumor relapse and they are currently disease-free.

KEYWORDS: Dermatofibrosarcoma protuberans; Vulvar Neoplasms; Micrographic Surgery, Mohs.

INTRODUCCIÓN

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un tumor dérmico de origen mesenquimal de grado intermedio de malignidad^{1,2}. Su incidencia se estima sobre 0.8-5 casos por millón por año³ y representa el 0,1% de todos los tumores^{2,4} y el 1% de los sarcomas⁵. Se presenta con mayor frecuencia en tronco, cabeza, cuello y extremidades superiores². La zona inguinal y perineal son localizaciones infrecuentes, más todavía la zona vulvar⁶. Puede simular una cicatriz hipertrófica u otras neoplasias de

aspecto fibrohistiocítico. Entre las características inmunohistoquímicas destaca la positividad para CD34 y vimentina así como negatividad del factor XIIIa, APO D, CD163 y estromeselina III^{5,7} que nos ayudan a realizar el diagnóstico diferencial.

El tratamiento es eminentemente quirúrgico, siendo la cirugía micrográfica de Mohs (CMM) la técnica de elección por conseguir disminuir las recidivas locales y conservar la mayor cantidad de tejido sano posible. Se están desarrollando nuevas líneas de tratamiento con mesilato de imatinib que

pueden ser útiles en pacientes con enfermedad avanzada.

Presentamos tres casos de DFSP que por su localización vulvar son inusuales.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Paciente de 48 años que consulta por tumoración en labio mayor derecho de larga evolución que mide 15 x 8 cm. Se realiza biopsia vulvar amplia (tumorectomía parcial) cuyo resultado anatomopatológico informa de angiofibroma celular estando márgenes afectos. Seguidamente se completa la tumorectomía con resultado histológico de sarcoma fusocelular de grado intermedio tipo DFSP, posible transformación sarcomatosa de angiofibroma previo. El estudio inmunohistoquímico informa de positividad para CD34 y vimentina; y negatividad para desmina, actina de musculo liso, s-100, CK AEI/AE3, receptores de estrógeno y factor XIIIa. Se descarta enfermedad a distancia por TC. Tras la tumorectomía los márgenes quirúrgicos siguen afectos pero la paciente rechaza la cirugía y tratamiento radioterápico adyuvante y abandona los controles en nuestro centro.

CASO 2

Paciente de 32 años con antecedente de hemivulvectomía por sarcoma de bajo grado en labio mayor derecho con márgenes quirúrgicos libres. A los cinco años de seguimiento se detecta una lesión elevada e indurada de 2 cm en tercio superior de labio mayor derecho. La biopsia confirma una recidiva del tumor fusocelular de bajo grado y se realiza una vulvectomía parcial en horquilla vulvar. El resultado anatomopatológico definitivo muestra una recidiva de tumor concordante con DFSP, con positividad para CD34 y vimentina; y negatividad para desmina, actina de musculo liso, p80, CD68, factor XIII y S100. Se pauta radioterapia adyuvante sobre lecho tumoral tras descartar enfermedad a distancia por TC. La paciente ha estado siguiendo controles periódicos durante 15 años sin signos de recidiva local o a distancia.

CASO 3

Paciente de 28 años con lesión vulvar paraclitoroidea izquierda de 1x2 cm de consistencia indurada de tres meses de crecimiento. La biopsia excisional revela un diagnóstico de DFSP con márgenes afectos. La inmunohistoquímica es positiva frente a CD34 y vimentina y negativa para actina de músculo liso, desmina, S-100, CD 117, CD 68, receptores estrogénicos, VIIIa y STAT6. La TC

informa de enfermedad localizada. Se realiza resección de bordes quirúrgicos con CMM sin precisar tratamiento adyuvante permaneciendo libre de enfermedad tras dos años de seguimiento estrecho.

DISCUSIÓN

El DFSP afecta sobre todo a adultos con un pico de incidencia entre los 20-40 años^{3,8} con una media de edad de aparición de 46 años^{1,9} aunque también puede aparecer en niños y adolescentes. Clínicamente se manifiesta como lesiones aisladas formado placas cutáneas o nódulos subcutáneos discretamente indurados, de coloración variada desde violáceo a rojizo, de límites irregulares y de crecimiento lento de hasta varios años de evolución.

En nuestras pacientes la edad, el tiempo de evolución y la forma de presentación coinciden con las características propias de este tumor. Además, dos de las pacientes ya habían sido intervenidas por otras tumoraciones en la misma localización, característica típica del DFSP, ya que el lugar de aparición puede guardar relación con cicatrices quirúrgicas o zonas que han sufrido traumatismos, quemaduras, radioterapia e incluso tatuajes⁵.

La localización vulvar es infrecuente, con apenas 40 casos descritos en la literatura^{10,11}. Los labios mayores constituyen la zona más frecuentemente afectada^{4,8,12}, como mostraron dos de nuestras pacientes que presentaron las lesiones en labio mayor derecho.

Histológicamente se objetiva una proliferación de células fusiformes reproduciendo patrones estoriformes en rueda, en forma de hoja o fascicular. Con respecto a la inmunohistoquímica (IHQ), el DFSP presenta CD34 y vimentina positivos, siendo negativos para S100 y desmina³ (Figuras 1 y 2). Es importante realizar un diagnóstico diferencial con otros tumores de células fusiformes por ser difíciles de diferenciar clínicamente (*Tabla 1*).

Hasta en el 90 % de los casos se encuentran translocaciones cromosómicas de 17q22 y 22q13³ que fusiona los genes COL1A1 con el factor B de crecimiento plaquetario (PDGFB)¹³. Este gen codifica una proteína de fusión que se une al receptor de PDGFB que actúa como factor autocrino estimulando el crecimiento celular del DFSP³.

En los tres casos reportados se objetivó un perfil inmunohistoquímico y un patrón anatomopatológico clásico de DFSP, que nos ha permitido realizar el diagnóstico con seguridad a pesar de no contar con el resultado de la translocación cromosómica.

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico con radioterapia adyuvante, sin precisar linfadenectomía. Clásicamente se ha realizado una escisión amplia con márgenes de hasta 3 cm, practicando en ocasiones vulvectomía radical². Una de nuestras pacientes necesitó dos resecciones por persistencia tumoral en límites quirúrgicos. Esto demuestra la importancia de respetar los márgenes de seguridad durante la cirugía por su patrón de crecimiento excéntrico mediante proyecciones digitiformes hacia el tejido celular subcutáneo, indetectables a la exploración⁷.

La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) es el tratamiento de elección en la actualidad, ya que reduce la tasa de recidivas por debajo del 6% (frente al 20% de recidivas con cirugía radical y al 43 % con cirugía conservadora). En esta cirugía se realiza un examen microscópico de los márgenes quirúrgicos de manera intraoperatoria, permitiendo conocer con exactitud los márgenes de la lesión. Así se realiza una microresección en el mismo acto operatorio cuando está indicado^{1,9}.

Sin embargo, requiere de un equipo multidisciplinar entrenado y cirujanos con experiencia. En nuestro servicio se ha objetivado que la paciente sometida a CMM no sufrió recidivas; en cambio las pacientes vulvectomizadas presentaron recidivas locales que precisaron cirugía y/o radioterapia.

Aunque al emplear esta técnica se reduce el área de tejido sano a extirpar, se recomienda el tratamiento multidisciplinar con cirugía plástica, sobre todo en zonas como el clítoris o introito vaginal, donde la reconstrucción juega un papel muy importante¹¹.

En la actualidad, gracias al estudio de los mecanismos moleculares del DFSP se ha encontrado una terapia dirigida contra el PDGFR, el mesilato de imatinib. En casos localmente avanzados puede utilizarse el imatinib como tratamiento neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral previo a la cirugía³, siempre que se demuestre la translocación correspondiente.

Las metástasis a distancia son infrecuentes (menos del 6%)^{5,14} y suelen desarrollarse tras recaídas de la enfermedad. Por el contrario, presenta una alta tasa de recurrencias locales (del 25 % a los cinco años de la cirugía)^{1,12} con posible degeneración sarcomatosa. Es por ello que se realizó un seguimiento estrecho de los casos descritos, que hasta el momento se encuentran libres de enfermedad. Algunos autores incluso recomiendan el seguimiento con RM y radiografías de tórax en casos de recidivas múltiples para descartar las metástasis

pulmonares^{5,15}. La supervivencia a cinco años es del 93 %¹², salvo los casos metastásicos que presentan una supervivencia menor de dos años⁷.

CONCLUSION

El DFSP vulvar constituye un doble reto para el cirujano. Por una parte, la semejanza clínica con otros tumores benignos puede llevar por error a la escisión simple, aumentando la tasa de recidivas, por lo que se debe realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial previo a la intervención. Por otra parte, la cirugía de elección, la CMM, es una técnica específica que necesita un equipo entrenado con un apoyo multidisciplinar para obtener los mejores resultados. Así presentamos nuestra experiencia en el DFSP vulvar, con el fin de mejorar la calidad asistencial y obtener resultados óptimos en este tumor de localización tan inusual.

Responsabilidad ética

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos y consentimientos informados de las pacientes aludidas.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zizi-Sermpetzoglou A, Savvaidou V, Fournogerakis S, Moustou E, Konstantidelli M, Vlachakos N. Dermatofibrosarcoma protuberans of the mons pubis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012; 33(5): 537–9.
2. Bogani G, Cromi A, Uccella S, Serati M, Casarin J, Cimetti L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva. *J Obstet Gynaecol*. 2015; 35(2):209–10.
3. Li Y, Wang C, Xiang B, Chen S, Li L, Ji Y. Clinical Features, Pathological Findings and Treatment of Recurrent Dermatofibrosarcoma Protuberans. *J Cancer*. 2017; 8(7):1319–23.
4. Hammonds LM, Hendi A. Dermatofibrosarcoma Protuberans of the vulva treated using Mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surg*. 2010; 36(4):558–63.
5. Rezai S, Kirby C, Upadhyay R, Shah R, Raza A, Hale T. Dermatofibrosarcoma Protuberans of

- Vulva, A Case Report and Review of Literature. *Obs Gynecol Int J.* 2015; 3(2).
6. Gökden N, Dehner LP, Zhu X, Pfeifer JD. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva and groin: detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts by RT-PCR. *J Cutan Pathol.* 2003; 30(3):190–5.
 7. Sanmartín O, Llombart B, López-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillén C. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98(2):77–87.
 8. Pascual A, Sánchez-Martínez C, Moreno C, Burdaspal-Moratilla A, López-Rodríguez MJ, Ríos L. Dermatofibrosarcoma protuberans with areas of giant cell fibroblastoma in the vulva: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010; 31(6):685–9.
 9. Gilani S, Al-Khafaji B. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a mesenchymal tumour with a broad differential diagnosis and review of literature. *Pathologica.* 2014; 106(4):338–41.
 10. Edelweiss M, Malpica A. Dermatofibrosarcoma Protuberans of the Vulva: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 13 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(3):393–400.
 11. Bertolli E, Renè Bretchbuhl E, Camarço WR, Campagnari M, Molina AS, Baiocchi G, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: margins assessment and reconstructive options—a report of two cases. *World J Surg Oncol.* 2014; 12(1):399. Epub 2014 Dec 29.
 12. Doufekas K, Duncan TJ, Williamson KM, Varma S, Nunns D. Mohs Micrographic Surgery for Dermatofibrosarcoma Protuberans of the Vulva. *Obstet Gynecol Int.* 2009; 2009:547672.
 13. Vanni R, Faa G, Dettori T, Melis GB, Dumanski JP, O'Brien KP. A case of dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva with a COL1A1/PDGFB fusion identical to a case of giant cell fibroblastoma. *Virchows Arch.* 2000; 437(1):95–100.
 14. Soergel TM, Doering DL, O'Connor D, Riley C, Rome R, Leon C, et al. Metastatic dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1998; 71(2):320–4.
 15. Ohlinger R, Kuhl A, Schwesinger G, Bock P, Lorenz G, Kohler G. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(7):685–6.
-

Tabla 1. Diagnóstico diferencial DFSP

	Tinción-IHQ*	Anatomía patológica
Dermatofibroma	XIIIa + CD34 -	Células gigantes No patrón infiltrativo Bandas de colágeno
Schwannoma	S-100 +	Áreas hipocelulares (áreas Antoni A) y áreas hipercelulares (áreas de Antoni B) Cuerpos de Verocay
Neurofibroma	S- 100 +	Corpúsculos de Meissner Células neurales hiperplásicas
Melanoma de células fusiformes	Mena A + HMB45 +	
Liposarcoma mixoide	CD34 -	Translocación (12; 16) Lipoblastos. Red de capilares plexiformes
Leiomioma	SMA+ CD34 - Desmina y vimentina+	Células de músculo liso

*IHQ (inmunohistoquímica)

Figura 1. DFSP con inmunoreactividad difusa para CD34.

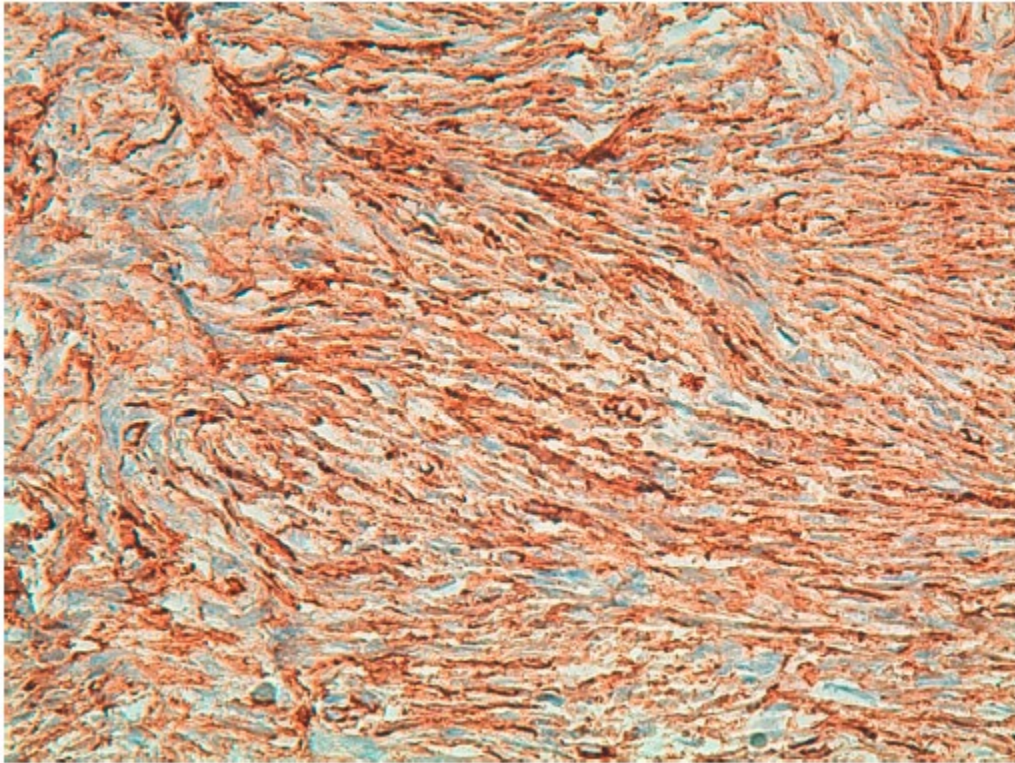
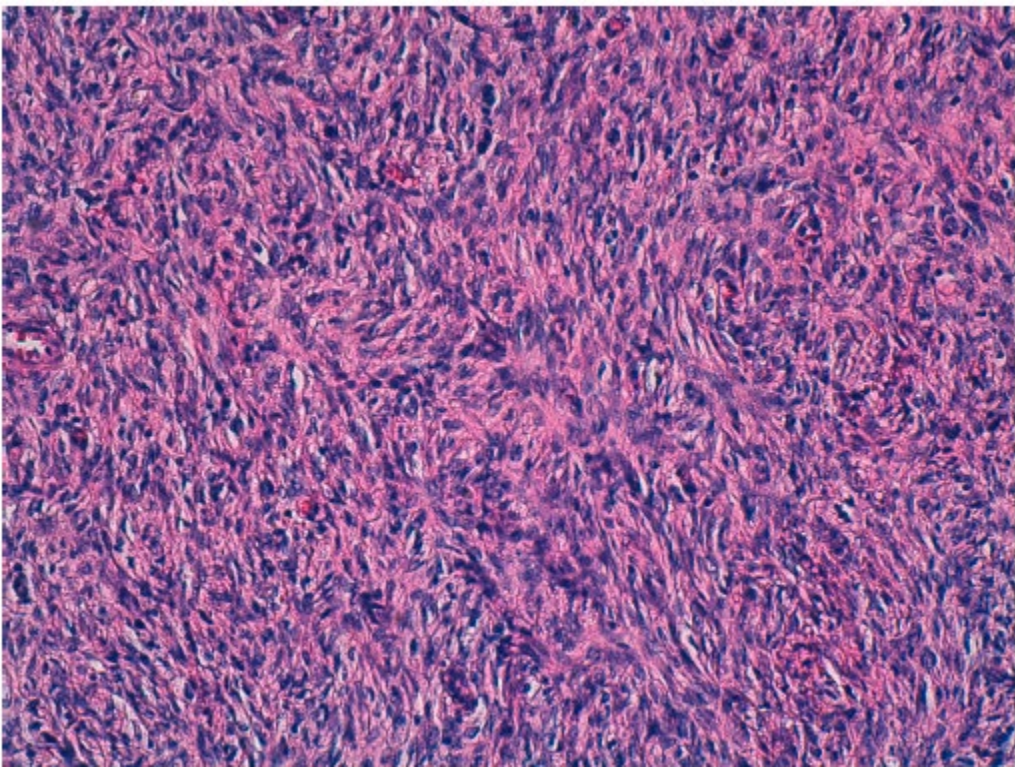


Figura 2. DFSP con patrón de crecimiento fascicular (H&E).



Casos Clínicos

Reporte de un caso: Embarazo gemelar con un feto vivo y mola completa

I. Ravello G³, J. Sáez C.¹, A. Poblete V.², R. Altamirano.¹, M. Solari D¹.

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Campus Centro. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

² Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago Centro, Chile.

³ Programa de título de especialista. Ginecología y Obstetricia. Campus Centro. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

RESUMEN

La coexistencia de una mola completa y un feto vivo es una condición infrecuente que puede evolucionar con múltiples complicaciones tanto maternas como fetales; entre ellas aborto, preeclampsia, hipertiroidismo, metrorragia, parto pretérmino y enfermedad trofoblástica gestacional persistente. No existe consenso internacional respecto al manejo de esta condición, aun conociéndose el mal pronóstico para el feto y los elevados riesgos maternos asociados.

El siguiente es un reporte de un caso clínico de embarazo gemelar con feto vivo y mola completa, diagnosticado a las 12+1 semanas. Luego de realizar consejería, y en contexto de la legislación chilena en el año 2015, se decide continuar con el embarazo. La paciente es monitorizada en policlínico de alto riesgo obstétrico con controles seriados de b-HCG, ecografía fetal y RNM pélvica. Desde las 13 semanas presenta hipertensión arterial que se maneja con antihipertensivos orales; posteriormente, a las 20+2 semanas, desarrolla un cuadro de preeclampsia severa por lo que, en conjunto con la paciente, se decide realizar histerectomía en bloque. Dada la persistencia de valores de b-HCG elevados a las 12 semanas post interrupción del embarazo, se decide tratamiento con metotrexato. El caso fue analizado en Comité de Ginecología Oncológica donde se decidió seguimiento con b-HCG, lográndose la negativización a las 38 semanas post metotrexato. Se confirmaron valores negativos de b-HCG por 6 meses, tras lo cual fue dada de alta.

ABSTRACT

The coexistence of a complete mole and an alive fetus is a rare condition that can evolve with multiple complications both maternal and fetal; among them abortion, preeclampsia, hyperthyroidism, uterine bleeding, preterm labor and persistent gestational trophoblastic disease. There is no international consensus regarding the management of this condition, despite the poor prognosis for the fetus and the associated high maternal risks.

The following is a report of a clinical case of twin pregnancy with live fetus and complete mole, diagnosed at 12+1 weeks. After counseling, and in the context of Chilean legislation in 2015, it is decided to continue with pregnancy. The patient is monitored in a high-risk pregnancy outpatient clinic with follow ups b-HCG, fetal ultrasound and pelvic MRI. From 13 weeks, the patient presents high blood pressure that is managed with oral antihypertensives; and later, with 20+2 weeks, developed severe preeclampsia which is why, in conjunction with patient, it was decided to perform a block hysterectomy. Given the persistence of elevated b-HCG values at 12 weeks post-termination of pregnancy, treatment with methotrexate was decided. The case was analyzed in the local Committee of Oncological Gynecology, in which it was decided to follow the b-HCG curve, achieving negative values at 38 weeks post-methotrexate. Negative values of b-HCG were confirmed for 6 months, after which it was discharged.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es un grupo de patologías relacionadas al embarazo. Dentro de este existen lesiones premalignas como la mola hidatiforme, y otras francamente malignas como la mola persistente/invasora, coriocarcinoma y otras, denominadas Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG). La ETG se origina de una fertilización anómala, que genera un cariotipo anormal y una proliferación patológica del trofoblasto. En la mayoría de los casos, un óvulo sin información genética es fertilizado por un espermio que duplica su información, generando una mola completa con cariotipo de origen paterno duplicado. En la mola parcial, un óvulo normal es fertilizado por dos espermios generando un cariotipo triploide (1).

El manejo habitual de la mola hidatiforme es la aspiración, mientras que la mola persistente y las lesiones malignas requieren además de quimioterapia (metotrexato o combinado). El diagnóstico y seguimiento de éstas se realiza con curva de bHCG pues en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo no se logra con la histología (2).

La coexistencia de un embarazo molar con un feto vivo es una entidad muy rara, con prevalencias descritas entre 0,005-0,01% de los embarazos (3),(4). Posibles causas de este cuadro son la ya descrita mola parcial y el embarazo gemelar dicigótico con una mola completa y un gemelo sano. En el primer caso, el feto generalmente fallece en el primer trimestre por complicaciones derivadas de la triploidía; en el segundo, existe la posibilidad de sobrevida. La prevalencia descrita en estos casos es de 1/20.000-100.000 y la sobrevida del feto sano alrededor de un 40% con una media de edad gestacional al nacimiento de 35 semanas (5). Del 60% restante, la mayoría resulta en aborto de segundo trimestre. Otras complicaciones asociadas son: metrorragia, preeclampsia precoz, parto prematuro y tirotoxicosis (5). No existe un consenso respecto al manejo en estos casos.

CASO CLÍNICO

Paciente de 40 años, chilena, sin antecedentes mórbidos, múltipara de 2 cesáreas, cursando embarazo de 11+5 semanas, consulta en Servicio de Urgencia del HCSBA el día 15/04/16 derivada por ecografía sugerente de ETG asociada a embrión con LCF (+) y b-HCG 1.416.685. Refiere náuseas y vómitos. Al examen físico destaca útero aumentado

de tamaño compatible con embarazo de 18 semanas. En ecografía de urgencia se constata imagen en panal de abeja con embrión vivo. Se hospitaliza en Unidad de Medicina Materno Fetal (UMMF) bajo la sospecha embarazo molar incompleto. En exámenes de ingreso destaca b-HCG > 200.000* y radiografía de tórax, pruebas hepáticas y hemograma normal. Durante la hospitalización se realiza ecografía que informa trofoblasto de aspecto vesicular difuso con escaso flujo al Doppler, clara identificación de su interfase con el miometrio. Feto vivo, HN presente, TN:1,8. (Figura 1).

En reunión clínica de UMMF se concluye que, dada la impresión ecográfica de un área de placenta normal y feto signos precoces de triploidía, como bradicardia, onfalocelo y alteraciones del desarrollo del SNC (6), pudiese tratarse de un embarazo gemelar con mola completa y feto viable, por lo que se realiza biopsia de vellosidades coriales de la placenta de aspecto sano a las 12+1 semanas. El informe confirma la normalidad genética del embrión (46, XY) y el diagnóstico sospechado.

La paciente evoluciona normotensa y asintomática. En exámenes de control presenta anemia leve, b-HCG>200.000 e índice proteinuria/creatininuria (IPC), función renal y hepática normales. Habiéndose explicado a la paciente su diagnóstico, riesgo de complicaciones y pronóstico, y debido a su estabilidad clínica y posibilidad de acceso precoz a urgencia, se acuerda el alta y seguimiento en Policlínico de Alto Riesgo Obstétrico (PAR).

En control de las 13 semanas se inicia metildopa 250mg cada 8 horas y 100mg al día de ácido acetilsalicílico, dado que presenta cifras tensionales elevadas, sin criterios de preeclampsia. Se realiza RNM pélvica que describe mola sin infiltración a pared uterina, con efecto de masa sobre feto vivo y hematoma subcoriónico a nivel de la mola. A las 19 semanas persiste hipertensa, con palpitations, cefalea ocasional y un episodio de sangrado genital escaso y autolimitado. Se controla b-HCG 1.179.759 unidades y ecografía con biometría acorde, sin malformaciones fetales, cérvix de 43 mm, placenta molar previa con signos de acretismo. Se mantiene el manejo expectante.

Consulta en servicio de urgencia a las 20+1 semanas por cuadro de epigastralgia, cefalea y edema de extremidades inferiores, con presión arterial de 152/95 y tira reactiva en orina con proteínas (+++). Se hospitaliza por sospecha de preeclampsia. En exámenes de ingreso destacan: LDH 737 (valor límite

648) e IPC = 0,17, resto normal. Evoluciona con crisis hipertensiva y metrorragia escasa. Se maneja con bolos de labetalol en dosis creciente, con escasa respuesta y asociado a reflejos osteotendíneos exaltados, por lo que se inicia sulfato de magnesio (prevención de eclampsia). En exámenes de control destaca IPC 0,6, LDH 721, hemoglobina/hematocrito 9,6/29,4, plaquetas y pruebas de coagulación normales.

Se presenta el caso en reunión de UMMF, y dada la presencia de preeclampsia severa, asociada a riesgos maternos específicos del caso y sospecha de acretismo placentario, se define como opción de manejo idónea la interrupción a través de una histerectomía en bloque. Se informa a paciente y familia, quienes consienten el procedimiento. Se realiza histerectomía total en bloque con contenido del embarazo a las 20+2 semanas, sin incidentes.

En el postoperatorio evoluciona hipertensa, manejándose satisfactoriamente con antihipertensivos orales. Se realiza radiografía de tórax que impresiona normal. Dada buena evolución se indica alta y control con b-HCG.

En control ambulatorio evoluciona con b-HCG en descenso, sin negativizarse 12 semanas post evacuación (Tabla 1). Se decide hospitalización para evaluación y tratamiento con Metotrexato 75mg IM. Ecografía ginecológica descarta complicaciones. Se decide alta precoz.

El informe de anatomía patológica evidencia: Mola hidatiforme completa sin evidencia de invasión miometrial (figuras 2 y 3); saco ovular intacto adyacente con placenta de segundo trimestre con maduración y vascularización adecuada, cordón umbilical y membranas ovulares sin alteraciones. Feto masculino de 20 semanas. No se observan signos de acretismo.

Tras 6 meses de seguimiento persisten niveles discretos de b-HCG por lo que se realiza TAC de tórax-abdomen-pelvis que evidencia nódulos pulmonares inespecíficos y quistes hepáticos simples, sin signos de diseminación. Es evaluada en Comité del equipo de Gineoncología el 31/05/2017 con primer valor normal de bHCG; se diagnostica Neoplasia Trofoblástica Gestacional y se indica seguimiento. (Gráfico 1).

Luego de 6 meses de seguimiento con b-HCG negativas y paciente sin clínica de diseminación, se decide alta y control habitual en Atención Primaria de Salud.

DISCUSIÓN

En el caso presentado, la confirmación de normalidad cromosómica del feto permitió un adecuado acercamiento al pronóstico del embarazo; esta información, asociada a la opinión de expertos y Comité de Ética, llevó a la paciente a decidir un manejo expectante. Ella estaba en conocimiento de las probabilidades que tenía de llevar un embarazo a término y de presentar complicaciones materno-fetales.

Según la revisión de 2015 de Rohilla(7) la probabilidad del feto de nacer vivo es de 37% con una alta incidencia de complicaciones antenatales: aborto espontáneo 38,9%, hemorragia anteparto 33,3%, preeclampsia 11,1% y ETG persistente 16,7%, siendo este último similar al publicado previamente por Sebire (5), quien además informa que no habría diferencia estadísticamente significativa de ETG persistente entre el grupo que interrumpió su embarazo antes de las 14 semanas y el que decidió continuarlo (5)(8).

Como parte del seguimiento se realizó curva de b-HCG, ecografías y una RNM precoz que descartaba invasión molar a pared uterina. Según lo reportado, esta sería la principal utilidad de la RNM en ETG, puesto que en el I trimestre del embarazo los hallazgos son inespecíficos y muy similares a lo encontrado en casos de retención de restos ovulares y embarazo ectópico (9)(10).

Las complicaciones asociadas fueron la metrorragia (leve) y preeclampsia severa, resistente a manejo médico, por lo que se decidió la interrupción del embarazo. Considerándose edad gestacional, la gravedad de la paciente y la sospecha de acretismo placentario se decidió realizar una histerectomía en bloque. Si bien el estudio anatomopatológico descartó la presencia de acretismo, existía una sospecha fundada en estudio ecográfico y un alto riesgo hemorrágico asociado; sin mencionar el alto riesgo a priori de ETG persistente que presentaba la paciente por su edad y niveles de bHCG (1) y por ende, la probabilidad cierta de que requiriera un segundo tiempo operatorio si no se realizaba la histerectomía.

Respecto a la evolución posterior, destaca la persistencia de valores positivos de b-HCG a las 12 semanas, pero sin cumplir criterios de NTG(1) (descenso constante, sin plateau). Se decidió la administración de metotrexato en dosis única, pudiendo considerarse como quimioprofilaxis. Luego de esto los controles no fueron semanales por lo que no sabemos si cumplió criterios de ascenso o plateau,

pero sí tuvo alzas aisladas que justificaron el estudio de imágenes. Dada su evolución se consideró como NTG no metastásica, sin indicarse un nuevo esquema de metotrexato. Queda la duda respecto a cuál habría sido la evolución si no se hubiese administrado metotrexato o si se hubiese administrado como esquema terapéutico habitual (0,4 mg/kg/día IM por 5 días), pero impresiona no haber tenido indicación. Respecto al seguimiento, y habiéndose considerado como NTG, hubiese sido deseable la constatación de bHCG negativas por 12 meses.

La coexistencia de un embarazo molar con un feto vivo es una entidad muy rara pero sus complicaciones son frecuentes y potencialmente graves. Considerando el alto porcentaje de sobrevida descrito para el feto y que aparentemente no aumentaría el riesgo de ETG persistente, es factible y justificado considerar un manejo expectante, siempre y cuando pueda ser realizado en un centro de alta complejidad, por un equipo idóneo y con la paciente ampliamente informada respecto al pronóstico, posibles complicaciones y riesgos asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barakat, R., et al. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, Sixth Edition, 2013.
2. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(10):1043-1050.
3. Beischer N.A. (1961). Hydatidiform mole with coexistent foetus. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cweth*, 68, 231-237.
4. Jones, W. B. and Lausen, N. H. (1975). Hydatidiform mole with coexistent fetus. *J. Obstet. Gynecol.*,122, 267- 272
5. Sebire NJ. et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2165-6.
6. Nikolaides, K. La ecografía de las 11- 13+ 6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004
7. Rohilla M. et al. Individualistic approach to the management of complete hydatidiform mole with coexisting live fetus. Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 191 (2015) 39–42.
8. Matsui H, Sekiya S, et al. Hydatiform mole coexistent with a twin life fetus: a national collaborative study in Japan. *Human Reproduction* vol. 15, no.3, pp 608-611, 2000.
9. J. W. Barton, S. M. McCarthy, E. I. Kohorn, L. M. Scoutt, and R. C. Lange, "Pelvic MR imaging findings in gestational trophoblastic disease, incomplete abortion, and ectopic pregnancy: are they specific?" *Radiology*, vol. 186, no. 1, pp. 163–168, 1993.
10. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. *Radiol Res Pract*. 2014; 2014:842751. doi: 10.1155/2014/842751. Epub 2014 Jul 13. Review.
11. Carvajal Jorge, Ralph Constanza. Manual Obstetricia y Ginecología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Quinta edición. 2014..

*Laboratorio local no cuantifica sobre este valor.

Figura 1. Trofoblasto de aspecto vesicular difuso con escaso flujo al Doppler color. Flechas: interfase trofoblasto molar/miometrio.



Tabla 1. Evolución de la curva de gonadotropina coriónica (bHCG) post histerectomía. Primer valor del 20/06/2016 72 horas tras el vaciamiento molar.

Semanas tras HT	Fecha	Valores bHCG (mU/mL)(Ref 0.0-25)
0	20-06-2016	26.050
1	22-06-2016	38.900
2	29-06-2016	4.384
4	12-07-2016	542
6	26-07-2016	213
9	16-08-2016	168
11	31-08-2016	126
12	06-09-2016	104

Figura 2. Macroscopía de histerectomía total y salpingooforectomía derecha en corte sagital.

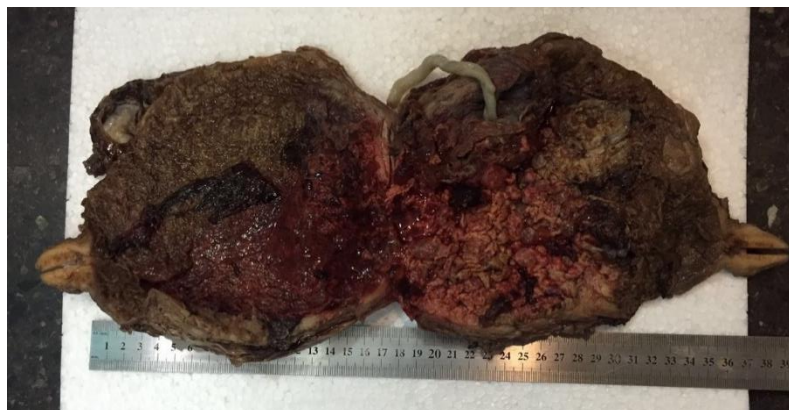
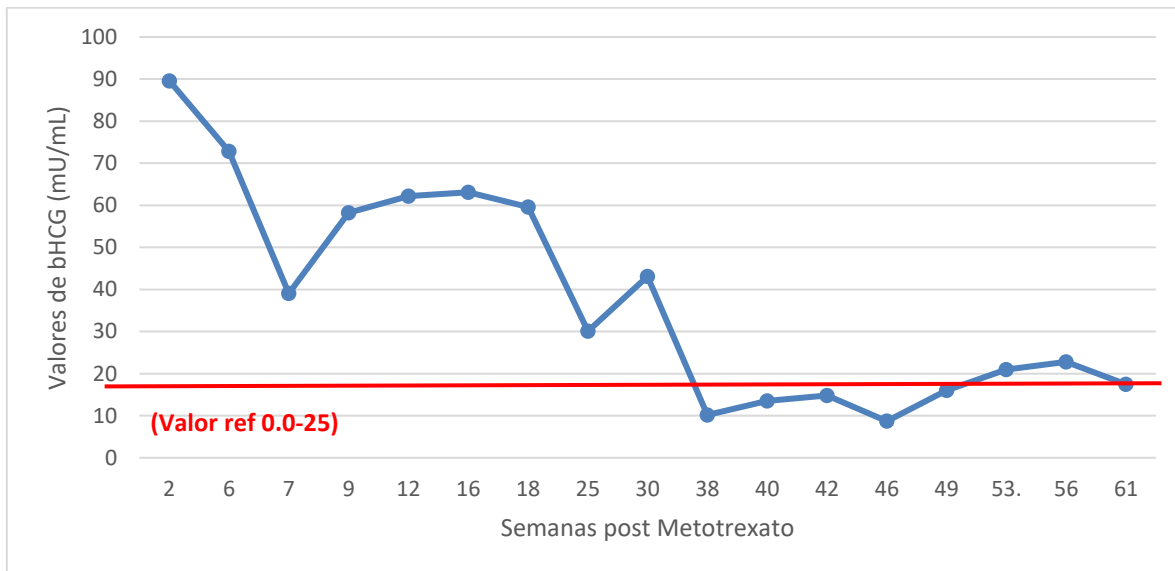


Figura. 3. Macroscopía del límite entre mola hidatiforme y miometrio. Se descarta la presencia invasión miometrial.



Gráfico 1. Evolución de la curva de gonadotropina coriónica (bHCG) desde 12 semanas post vaciamiento molar (histerectomía) y tras administración de Metotrexato 75mg im.



Casos Clínicos

Fibroadenoma vulvar: A propósito de un caso clínico.

Pablo Guzmán G.¹, Flavia Jarufe P.², Natalia Castagnoli P.³.

¹ Médico Cirujano, especialista en Anatomía Patológica, Departamento de Anatomía Patológica, Universidad de la Frontera.

² Médico Cirujano, Residente Obstetricia y Ginecología, Universidad de La Frontera.

³ Médico Cirujano, especialista Obstetricia y Ginecología, Clínica Alemana de Temuco.

RESUMEN

El fibroadenoma vulvar es un tumor benigno poco frecuente con muy pocos casos descritos en la literatura. Por lo general, se diagnostica entre los 20 y 70 años. Tiene un buen pronóstico y rara vez recurre después de la escisión. Presentamos un caso de fibroadenoma vulvar, en una mujer de 33 años, manifestado como un tumor localizado, bien definido de partes blandas en el labio mayor izquierdo. La lesión fue extirpada completamente y la histología confirmó un fibroadenoma con marcador de estrógeno positivo.

Palabras clave: Fibroadenoma, Neoplasia vulvar, Neoplasia fibroepitelial.

ABSTRACT

Vulvar fibroadenoma is a rare benign tumor with few cases reported in the literature. It usually occurs between 20 and 70 years of age. It has a good prognosis and rarely recurs following excision. We present a case of vulvar fibroadenoma as a localized, well-defined soft tissue mass in the left labium majus of a 33-year-old woman. The mass was excised completely, and histology demonstrated a fibroadenoma positive for estrogen receptor.

Keywords: Fibroadenoma, Vulvar Neoplasms, Neoplasms, Fibroepithelial.

INTRODUCCIÓN

El fibroadenoma vulvar es una condición extremadamente rara. Fue descrita y documentada por primera vez por Friedel el año 1932 (1), y hasta la fecha, cerca de 50 casos han sido reportados (2).

La histogénesis de esta patología es aún controversial, se han propuesto dos teorías, la primera y más antigua, plantea su origen en tejido mamario ectópico derivado de la línea mamaría embriológica primitiva; la segunda, fue planteada por Van de Putte en 1994 quien sugiere que el fibroadenoma vulvar surge a partir de glándulas especializadas idénticas a

las glándulas mamarias localizadas en región anogenital (3).

La manifestación clínica más frecuente es un aumento de volumen progresivo en uno de los labios mayores. Las características histopatológicas y el pronóstico son similares a los del fibroadenoma de mama. El tratamiento de este tipo de lesión es la resección quirúrgica.

Se presenta el caso de un fibroadenoma vulvar, con el objetivo de destacar una lesión de buen pronóstico, que no siempre es considerada dentro de los diagnósticos diferenciales de una neoplasia vulvar.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente nuligesta de 33 años, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consulta por aumento de volumen vulvar, progresivo, de aproximadamente 4 meses de evolución, asociado a dolor ocasional. No refiere flujos patológicos.

Al examen físico se constata un aumento de volumen redondeado, en labio mayor izquierdo, de aproximadamente 40x20 mm, de consistencia gomosa, levemente sensible a la palpación, sin cambios inflamatorios u otras alteraciones en la piel. Resto del examen físico negativo. Dentro del estudio preoperatorio sólo destaca anemia leve. Se realiza ecografía de partes blandas con transductor lineal de alta frecuencia en región vulvar que describe en plano celular subcutáneo de labio mayor izquierdo una lesión ovalada, heterogénea, de predominio hipoecogénico, con escasa vascularización periférica al Doppler color, bien delimitada, de aproximadamente 35 x19 mm. No se observan otras alteraciones en los planos evaluados (Figura 1).

Se realiza biopsia excisional bajo anestesia regional con una incisión longitudinal en labio mayor izquierdo, se identifica plano de clivaje y se procede a la disección sin incidentes. La lesión no posee signos de malignidad por lo que no se realiza biopsia contemporánea. Paciente evoluciona favorablemente en controles post operatorios, sin complicaciones, hasta la fecha (un año de seguimiento) no ha presentado recidiva de lesión.

El examen macroscópico muestra una formación nodular irregular de 7 g, de 4,2 x 2,3 x 1,5 cm de superficie externa pardo-rosada, lisa y brillante. Al corte, superficie pardo amarillenta homogénea, con escasos tabiques fibrosos blanquecinos (figura 2). El análisis microscópico revela proliferación ovoidea compuesta por elementos glandulares y estromales (figura 3 A). Las glándulas se disponen en estructuras ductales elongadas, ramificadas, revestidas por doble capa celular, sin atipías. Se reconocen también áreas de tipo acinar de tamaño pequeño, algunas confluentes y otras con material proteináceo intraluminal. El estroma es de tipo fibroconectivo, laxo, sin mitosis ni atipías (figura 3 B). No se observa compromiso de bordes quirúrgicos. No se encontró tejido mamario vestigial perilesional. En el estudio inmunohistoquímico se observa positividad moderada, focal para receptor de estrógenos (1D5, DAKO) en el componente glandular. El examen anatomopatológico concluye fibroadenoma de vulva.

DISCUSIÓN

La histogénesis del fibroadenoma vulvar es aún controversial. Actualmente se plantea que lesiones, antes consideradas como resultado de tejido mamario ectópico producto de remanentes caudales de la línea mamaria embrionaria, se originarían más bien de la existencia normal de glándulas similares a las mamas en la zona anogenital. Esta última teoría propuesta por Van der Putte desecha la hipótesis de la línea mamaria y plantea que no hay evidencia sólida en cuanto a la extensión caudal de la cresta mamaria a la vulva en humanos ni tampoco migración de las células glandulares primordiales mamas que se extiendan a la región axilar-pectoral, lo que podría explicar también la presencia de fibroadenomas en la región perianal (4-5).

Los fibroadenomas vulvares son descritos en la literatura como lesiones solitarias, nodulares, con un tamaño que fluctúa entre 0,6 y 8 cm (media de 3 cm), incluso se ha reportado el aumento de tamaño durante el embarazo (6). La edad de presentación varía de 20 a 69 años (media 38-39 años) (7-8). Lesiones bilaterales o múltiples son extremadamente raras. (9-10).

Dentro de los diagnósticos diferenciales se deben considerar lesiones benignas tales como quistes epidérmicos, quistes foliculares, quistes de Bartholino, lipomas, tejido mamario ectópico (con patología benigna asociada), tumores vasculares, hernia crural, y lesiones malignas como son el carcinoma vulvar, enfermedad de Paget extramamaria y el adenocarcinoma ductal/lobular mucinoso.

El estudio inicial puede incluir exámenes imagenológicos (ecografía de partes blandas, scanner, resonancia nuclear magnética) y aspiración con aguja fina para estudio citológico, pero el diagnóstico definitivo estará dado por el estudio histopatológico del tejido.

Histológicamente son tumores fibroepiteliales bifásicos compuestos por un componente glandular epitelial y un componente estromal. Los túbulos están compuestos por células cuboidales o columnares bajas con núcleos redondos, normotípicos. El estroma está conformado por tejido conectivo hipocelular o extenso tejido fibroso (11).

Independiente del origen del fibroadenoma vulvar (origen en tejido mamario ectópico o en glándulas similares a las mamas en región anogenital), éstos suelen mostrar positividad para receptores hormonales (estrógenos y/o progesterona) en el

estudio inmunohistoquímico (12), si bien este hallazgo no es específico, apoya el diagnóstico.

El comportamiento de este tumor es similar al que presenta en la mama, la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección, habitualmente tiene un buen pronóstico y raramente presenta recurrencia (3).

Las lesiones fibroepiteliales en vulva son poco frecuentes y los principales diagnósticos diferenciales en la microscopía incluyen tumores derivados de glándulas sudoríparas como la hiperplasia nodular y adenomas de glándula de Bartolino y el hidroadenoma papilar, tumores similares a los observados en glándula salival como el adenoma pleomórfico y tumores de tejido mamario de la vulva como el tumor filoides y papiloma intraductal (8, 11, 13).

En conclusión, los fibroadenomas vulvares son tumores muy infrecuentes cuya histogénesis permanece aún incierta. Pueden tornarse en un verdadero desafío para clínicos, es por esto que el estudio histológico y el eventual apoyo con técnicas de inmunohistoquímica se tornan fundamentales para su diagnóstico y para el descarte de otros tumores vulvares.

BIBLIOGRAFÍA

- Friedel R. Ein Fibroadenom einer Nebenbrustdruese in rechten Labium maius. *Virchows Arch F Path Anat.* 1932;286: 62–69.
- Kalyani, V. Srinivas, P. Vulval Fibroadenoma – A report of two cases with review of literature. *Int J Biomed Sci* vol. 10 no. 2 June 2014, 143-145.
- Cantu D, Perez D, Vazquez H, Hernandez J, et al. Vulval fibroadenoma: a common neoplasm in an uncommon site. *World J. Surg. Oncol.* 2009;7:70.
- Lucas EW, Jr., Branton P, Mecklenburg FE, Moawad GN. Ectopic breast fibroadenoma of the vulva. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 2):460-2.
- Sington JD, Manek S, Hollowood K. Fibroadenoma of the mammary-like glands of the vulva. *Histopathology.* 2002;41(6):563-5.
- Donati P, Amantea A. Adenoma of anogenital mammary-like glands. *Am J Dermatopathol.* 1996;18:73–76.
- Carter JE, Mizell KN, Tucker JA. Mammary-type fibroepithelial neoplasms of the vulva: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2008;35:246–249.
- Kazakov DV, Spagnolo DV, Stewart CJ, et al. Fibroadenoma and phyllodes tumors of anogenital mammary-like glands. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:95–103.
- Assor D, Davis JB. Multiple apocrine fibroadenomas of the anal skin. *Am J Clin Pathol.* 1977;68:397–399.
- Tbakhli A, Cowan DF, Kumar D, et al. Recurring phyllodes tumor in aberrant breast tissue of the vulva. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:946–950.
- Crum C., Herrington C., McCluggage W., Regauer S., Wilkinson E. Tumours of the vulva. En Kurman R, Carcangiu M, Herrington S, (eds). *WHO Classification of tumours of female reproductive organs.* 4th ed. Lyon IARC 2014; 240.
- Audisio T, Crespo-Roca F, Giraudo P, Ramallo R. Fibroadenoma of the vulva simultaneous with breast fibroadenomas and uterine myoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(1):75-9.
- Wilkinson E, Massoll N. Enfermedad benigna de la vulva. En: Kurman R, Ellenson L, Ronnett B (eds). *Patología del tracto genital femenino de Blaustein, 7^a edición, Caracas: Editorial Amolca, 2014; 38-47.*

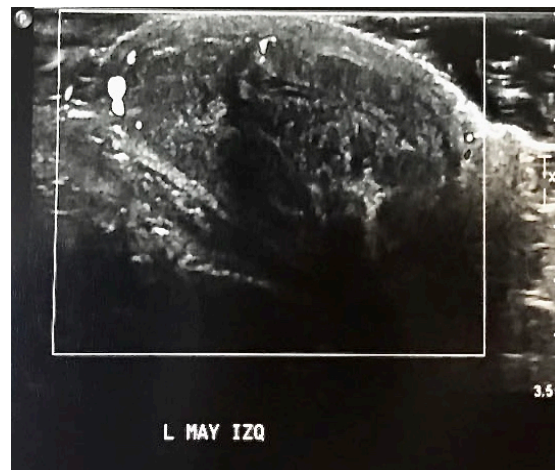


Figura 1. Ecotomografía vulvar evidencia lesión en plano celular subcutáneo de labio mayor izquierdo. Se observa una lesión ovalada, heterogénea, de predominio hipocogénica de aproximadamente 35x19 mm. No se observan otras alteraciones en planos evaluados.



Figura 2. Macroscopía de pieza quirúrgica (superficie de corte): Masa ovoidea bien circunscrita, blanquecino amarillenta, de 4x2 cm, de consistencia elástica.

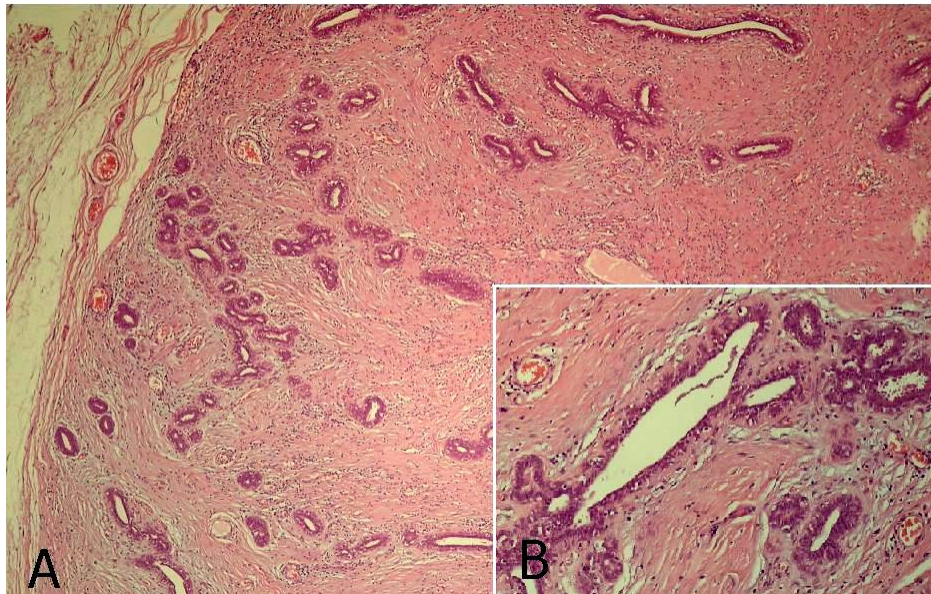


Figura 3. A: Proliferación fibroglandular de bordes bien delimitados. Elementos glandulares con acinos pequeños y conductos elongados y dilatados. Componente estromal laxo, hipocelular; **B:** Componente glandular delimitado por células cúbicas y cilíndricas normotípicas. Mioepitelio bien conformado. Estroma con escasas células fusadas, sin mitosis.

Casos Clínicos

Manejo de una paciente embarazada con déficit congénito de Factor VII leve

Nigel P Murray^{1,2}, Javier Ilabaca³, Néstor Lagos³, Miguel Biron³, Cristian Pinats³, Simona Minzer⁴.

¹ Hematólogo, Servicio de Medicina, Hospital de Carabineros de Chile, Simón Bolívar 2200, Ñuñoa, Santiago.

² Profesor de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Av. Pedro de Valdivia 1509, Providencia, Santiago.

³ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Carabineros de Chile, Simón Bolívar 2200, Ñuñoa, Santiago.

⁴ Servicio de Medicina, Hospital de Carabineros de Chile, Simón Bolívar 2200, Ñuñoa, Santiago.

RESUMEN

No hay guías específicas para el manejo de pacientes embarazadas con la deficiencia de Factor VII ; no hay una correlación entre el nivel de FVII y el riesgo de hemorragia y el nivel del Factor VII aumento durante el embarazo. Presentamos un caso clínico, el manejo y las recomendaciones del consenso.

Palabras clave: Deficiencia de Factor VII, embarazo; manejo.

INTRODUCCIÓN

Las hemorragias durante el embarazo, postparto inmediato y puerperio tardío son complicaciones que trae una morbilidad y mortalidad a la paciente y el feto. Informes internacionales reportan una incidencia de 1.2% de hemorragias durante el embarazo, 8.3% en el post-parto inmediato con parto vaginal y un 5.7% pos-cesárea y 0.2% en el puerperio tardío 1-3. Sin embargo, la incidencia de transfusión fue de 1,14% 2. Los procedimientos quirúrgicos obstétricos se asocian con sangrado post operatorio, el cual es habitualmente auto-limitado. No obstante, en pacientes con desórdenes hereditarios de la hemostasia, procedimientos invasivos menores pueden precipitar sangrados prolongados⁴. Estos sangrados excesivos son alarmantes tanto para el paciente como para el tratante, y pueden alargar el procedimiento, comprometer la cicatrización y predisponer a infecciones.

El déficit congénito de factor VII es una condición autosómica recesiva que produce un déficit severo en el homocigoto y un déficit moderado sin tendencia al sangrado en el heterocigoto con una incidencia estimada de 1 en 500.000 en caucásicos. El paciente

homocigoto típicamente tiene niveles del Factor FVII menor de 10% mientras para los heterocigotos el nivel del Factor VII es entre 20-60%.⁴ Sin embargo, los fenotipos clínicos varían desde asintomático, incluyendo en homocigotos y heterocigotos dobles a pacientes con una enfermedad hemorrágica severa⁵. Pacientes homocigóticas por la misma mutación pueden tener diferencias significativas en el fenotipo clínico. Por lo tanto, el estudio genético no es de utilidad en el manejo clínico del paciente. En el déficit severo de factor VII, los niveles no pueden determinar de manera confiable las manifestaciones clínicas. Los pacientes están habitualmente asintomáticos, pero pueden sangrar durante procedimientos invasivos. Sangrados severos tienden a ocurrir en individuos con un nivel de actividad del factor VII de 2% o menor al valor normal. Otras presentaciones clínicas incluyen epistaxis espontánea, sangrado subcutáneo profundo, hemorragias gastrointestinales o genitourinarias y hemartrosis, las cuales son manifestaciones comunes pero que comúnmente pueden ocasionar sangrados mortales⁴. En la clínica, un nivel del Factor VII de 15-20% es utilizado como un punto de corte para considerar terapia de reemplazo, pacientes con un nivel de Factor VII mayor de 20% no

debieran sangrar, en el caso de una historia clínica previa de hemorragia en estos pacientes es importante descartar otro defecto de la coagulación.

Presentamos el caso de una mujer de 20 años embarazada con déficit congénito de factor VII leve, se discute el manejo del caso y se destacan puntos de aprendizaje con respecto al reemplazo de factor VII y riesgo de sangrado.

Caso Clínico: Una mujer de 20 años, primigesta, se presentó con un embarazo de 9 semanas, confirmado por ultrasonido. A los 8 años de edad fue evaluada para someterse a adenoamigdalectomía; no presentada historia personal ni familiar de sangrado o coagulopatías. Dentro de los exámenes de laboratorio pre-quirúrgicos se observó un tiempo de protrombina (TP) de 18 segundos (rango normal 11-13 segundos) o 50% (rango normal 70-100%), y un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) normal. El TP prolongado no fue corregido con vitamina K intravenosa (30 mg en total) y las pruebas de función hepática fueron normales. Los niveles de Factor VII (FVII) fueron 48% (rango 60-160%) por lo que se diagnosticó déficit de FVII. Recibió 2 unidades de PFC pre y en el post-quirúrgico inmediato, sin complicaciones hemorrágicas.

A los 13 años la paciente fue sometida a una extracción dental, por lo que nuevamente se trató con PFC. A esta altura, la paciente había sido diagnosticada de hipotiroidismo y resistencia a la insulina y estaba siendo tratada con tiroxina y metformina. No hubo episodios hemorrágicos, sus menstruaciones eran normales y no abundantes y no había presentado abortos.

A la semana 9 de embarazo, su TP fue de 48% y los niveles de FVII fueron de 49%, consistente con un déficit leve de FVII. No se presentaron inconvenientes durante el embarazo y a las 38 semanas el TP aumentó hasta 87%, con niveles de FVII de 114%. No se consideró profilaxis ya que el riesgo de sangrado se normalizó. A las 40 +2 semanas de embarazo, el registro basal no estresante fue normal pero no hubo contracciones uterinas, la paciente tuvo una inducción del parto con oxitócina. Por falta de dilatación cervical fue sometida a una cesárea, no hubo sufrimiento fetal. Se administró anestesia epidural. Se utilizó carbetocina y metilergonovina posterior a la cesárea para estimular la contracción uterina. La paciente no tuvo sangrado excesivo, no requirió hemocomponentes en términos de PFC o transfusiones de glóbulos rojos y por lo tanto fue dada de alta al tercer día post operatorio. El recién nacido fue masculino, de

3,200gm, medio 49 cm con puntaje de APGAR de 9 y 9.

Discusión: El déficit de FVII aislado está siendo más frecuentemente diagnosticado dado la mejoría en el tamizaje pre-operatorio. Sin embargo, no hay guías específicas para el manejo de estos pacientes. El déficit de FVII se clasifica en tipo I (ausencia de FVII) o tipo II (presencia de FVII disfuncional). El gen del FVII está ubicado en el cromosoma 13 y se han descrito más de 130 mutaciones y la correlación entre el nivel de FVII circulante y el nivel de sangrado no es buena, a diferencia del déficit de FVIII o FIX, en los cuales la severidad del sangrado se asocia directamente con el nivel de actividad del factor 5.

Hay una tendencia que el riesgo de una hemorragia aumenta con la disminución del nivel de Factor VII sin embargo e importantemente no hay un punto de corte que separar los pacientes "hemorrágicos" de los "no-hemorrágicos". Utilizando un punto de corte del nivel de Factor VII sérico de 20% de normal, una revisión sistémica determino que la profilaxis con Factor VII solo si utilizo en un tercero de casos; la frecuencia de hemorragias fueron semejantes entre las pacientes tratadas con profilaxis y en aquellos que no tuvieron profilaxis; niveles de Factor VII sérico fueron similares entre pacientes con o sin hemorragia y con aquellos con o sin una historia previa de hemorragia⁴. Sin embargo, hay un consenso que un paciente con niveles séricos de Factor VII menor que 20% debe tener profilaxis⁶. En este mismo consenso se recomienda que individuos con historia personal de sangrado quirúrgico y un nivel de FVII mayor a 20% y también aquellos con historia familiar de sangrado y un FVII menor a 20% deben recibir profilaxis⁶.

Es importante notar que en el Registro Internacional de Déficit Congénito de FVII, las mujeres fueron sintomáticas más frecuentemente que los hombres, con una mayor prevalencia de sangrado muco-cutáneo, con la presencia de menorragia en un 46% de las pacientes y en el 12% siendo el síntoma inicial. La presencia de sangrado muco-cutáneo fue un factor predictivo para sangrado ginecológico⁷.

Durante el embarazo hay un aumento fisiológico de los niveles de Factor VII, especialmente en el tercer trimestre, como consecuencia en pacientes con una deficiencia leve o moderada el nivel del FVII podría aumentar hasta niveles normales y protege contra hemorragia excesiva, como en el caso reportado. En el grupo de pacientes con una deficiencia leve a moderada el riesgo de sangrado es mayor en el primer trimestre mientras los niveles de Factor VII aún son

bajos siendo incluso causa de aborto⁸. En pacientes con una deficiencia severa, esta respuesta fisiológica no se ocurre. Por lo tanto, es necesario medir los niveles del Factor VII en el tercer trimestre para planificar el parto, vaginal o cesárea⁸.

La decisión para proceder a parto vaginal o cesárea es puramente obstétrica, sin embargo, según la literatura pacientes debe ser considerados para profilaxis con Factor VII⁴. El número limitado de pacientes con deficiencia de Factor VII y hemorragia post-cesárea significa que la seguridad del paciente sin el uso de profilaxis no puede ser garantizado.

Si tratamiento está indicado, el uso de plasma fresca congelada en una dosis de 15-30ml/kg, dado su amplia disponibilidad, bajo potencial trombogénico y relativo bajo costo sigue ser utilizado en algunos países. El uso de concentrados de FVII con una dosis de 40IU/kg o como una dosis fija según el tamaño de la ampolla del fármaco según la disponibilidad del fármaco ha sido utilizado. Sin embargo, ninguno de estos dos productos es viralmente inactivados, el riesgo de la transmisión viral es mucho más elevado en el FVII concentrado que la plasma fresca congelado, pero con ambos productos hay un riesgo de la transmisión viral al paciente o al feto. La vida media corta (3-4 horas) del Factor VII significa que se requerir de altos volúmenes de plasma.

El uso del Factor VIIa activado recombinante (rFVIIa) no tiene riesgo de la transmisión viral y no hay el problema de sobrecarga de volumen. Sin embargo, es de alto costo y no todos los pacientes tienen acceso. Tampoco hay consenso en la dosis más adecuado, la dosis recomendada para tratar hemorragias en pacientes con deficiencia de Factor VII es de 15-30 µg/kg cada 4-6 horas. Para el uso profiláctico no hay recomendaciones claras, Loddo et al⁹ recomendó una dosis de 20 µg/kg al tiempo de la dilatación cervical completo y una segunda dosis cuatro horas más tarde en el caso del parto vaginal. Otro autores han usado diferentes dosis, desde 50 µg/kg al tiempo de la dilatación completa y una segunda dosis de 35 µg/kg cuatro horas más tarde hasta la más frecuente de 20-30 µg/kg en la primera dosis y seguido por la misma dosis cuatro horas más tarde⁹. En el caso de una cesárea, se recomienda la primera dosis 30-60 minutos antes de la cirugía y cada cuatro horas durante el periodo máximo de riesgo de hemorragia⁹. Este significa que la paciente debe ser monitorizada para identificar hemorragias y permitir la terapia de reemplazo precozmente.

El uso de agentes anti-fibrinolíticos como el ácido tranexámico para la prevención de hemorragia

después del parto ha sido reportado a disminuye el riesgo de hemorragia postparto¹⁰. No es de uso rutina y no hay evidencia de su beneficio en pacientes con deficiencia de Factor VII, por parto vaginal o por cesárea. A revisión sistémica por Cochrane concluyó que cuando administrado en forma endovenosa el ácido tranexámico disminuye la mortalidad por hemorragia postparto¹¹. Recomendamos que su uso debe ser considerado solamente en caso de hemorragia post-parto.

Con la corrección de la coagulopatía, hay un riesgo de trombosis, que se estima entre 1 por cada 1,000-2,000 embarazos. El riesgo de trombosis es muy bajo (< 0,4%) con el uso de rFVIIa en una dosis de 20-30 µg/kg⁹. El uso de medias antitrombóticas, movilización precoz y post cirugía profilaxis con heparina de bajo peso molecular son recomendadas.

En este reporte de caso, el uso de PFC para cirugías previas probablemente no estaba indicado; el miedo al sangrado por el personal médico puede llevar a tratamiento inapropiado. En pacientes con TP prolongado por enfermedad hepática, déficit de vitamina K o uso de anticoagulantes antagonistas de vitamina K, en los cuales existe un déficit de FVII, FII, FIX y FX, el riesgo de sangrado varía según la prolongación del TP, a diferencia de los pacientes con déficit aislado de FVII. Como tal, puede ocurrir un sobre tratamiento con hemocomponentes, utilizando productos que no han sido sometidos a un proceso de inactivación.

Se recomienda que mujeres con déficit de FVII leve a moderado, sin historia previa de sangrado personal o familiar, se deben medir niveles de FVII al diagnóstico y durante el tercer trimestre del embarazo. Aquellas pacientes con niveles de FVII mayores a 20%, deben ser observadas y tener acceso a terapia de reemplazo en caso de ser necesario. Las pacientes que presenten niveles de FVII menores a 20%, se debe considerar profilaxis con FVIIa o PFC, especialmente en casos de cesárea. El uso de ácido tranexámico es controversial, pero podría ser considerado en caso de hemorragia activa.

Se recomienda manejo interdisciplinario entre obstetricia, hematología y anestesia, individualizado para cada paciente.

Conflictos de interés: Los autores no tienen conflictos de interés.

Agradecimientos: Sra. Ana Maria Palazuelos por su ayuda en la redacción de este manuscrito.

Consideraciones éticas: El caso clínico fue aprobado por el Comité Ética del Hospital de

Carabineros de Chile conforme con la ley chilena vigente.

brief expert consensus report. *Expert Rev Hematol* 2012; 5: 47-50

BIBLIOGRAFÍA

1. Giordano R, Cacciatore A, Cignini P, Vigna R, Romano M. Antepartum haemorrhage. *J Prenatal Med* 2010; 4: 12-16.
2. Jegasothy E, Patterson J, Randall D, Nippita TA, Simpson JM, Irving DO et al. Assessing the effect of risk factors on rates of obstetric transfusion over time using two methodological approaches. *BMC Med Res Methodol* 2018; doi: 10.1186/s12874-018-0595-6
3. Fein A, Wen T, wright JD, Goffman D, D'Alton ME, Attenello FJ et al. Postpartum hemorrhage and risk for postpartum readmission. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 9: 1-8
4. Baumann-Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia* 2013; doi:10.11/hae.12167
5. Mariani G, Hermann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Pewyvandi F et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005; 93: 481-487
6. Sheth S, Soff G, Mitchell B, Green D, Kaicker S, Fireman F et al. Managing incidentally diagnosed isolated Factor VII deficiency perioperatively: a brief expert consensus report. *Expert Rev Hematol* 2012; 5: 47-50
7. Lapecorella M, Mariani G. International Registry on Congenital Factor VII Deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia* 2008; 14: 1170-1175
8. Kulkarni AA, Lee CA, Kadir RA. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2006; 12: 413-416
9. Loddo A, Cornacchia S, Lo Cane F, Barcellona D, Marongiu F, Melis GB et al. Prophylaxis of peripartum haemorrhage using recombinant factor VIIa (rFVIIa) in pregnant women with congenital factor VII deficiency: a case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol & Reprod Biol* 2019; 235: 77-80
10. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Senat MV, Le Ray C, Vardon D et al. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. *N Engl J Med* 2018; 379: 731-742
11. Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, Ker K, Mousa HA. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; doi:10.1002/14651858.CD012964

Casos Clínicos

Porfiria aguda intermitente con debut en el puerperio.

Catalina Renata Elizalde M ¹, Peña Dieste P ², Laura San Juan M ², Cristina Fernandez García ², Valentina Fernández L ².

¹ Médico Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen del Camino, Navarra, España.

² Médico Adjunto del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital San Pedro, Logroño, España

RESUMEN

Objetivo: Las porfirias son trastornos que resultan de un defecto enzimático específico en la vía bioquímica de las porfirias. Los síntomas clínicos incluyen dolor abdominal, alteraciones gastrointestinales y manifestaciones psiquiátricas.

Material y métodos: Mujer de 41 años, con diabetes gestacional y parto por cesárea hace 7 días, que acude a urgencias con convulsiones tónico-clónicas. En tratamiento antibiótico por infección de la herida quirúrgica. Los exámenes de laboratorio demostraron hiponatremia, hipokalemia y anemia. El diagnóstico de porfiria aguda intermitente (PAI) fue confirmado por el hallazgo de porfirinas elevadas en orina. La paciente fue dada de alta después de dos semanas.

Resultados: se solicita un test rápido de PBG cuantitativo en orina, que resulta positivo (>10 mg PBG / g creatinina), por lo que se solicita un estudio completo de la enfermedad y se envían muestras a un hospital de referencia para análisis bioquímico y genético de PBGD/HMBS (Hidroximetilbilano sintetasa /PBG-desaminasa). Presenta la mutación c.815_818 del AGGA, que se trasmite de forma autosómica dominante, aunque con baja penetrancia.

Conclusión: El diagnóstico de PAI es complejo debido al amplio espectro de síntomas, además el embarazo y el puerperio puede exacerbar la enfermedad.

Palabras clave: porfirias, convulsiones, embarazo.

SUMMARY

Objective: Porphyrins are a heterogeneous group of either inherited or acquired disorders of the enzymatic biosynthesis of porphyrins. In these diseases, specific abnormalities of enzymes cause diverse clinical manifestations including abdominal pain, gastrointestinal alterations and psychiatric manifestations.

Materials and methods: A 41-year-old woman with gestational diabetes and cesarean delivery 7 days ago with intradural anesthesia. She was admitted with tonic clonic seizures and diffuse abdominal pain. She is under antibiotic treatment for infection of the surgical wound. Laboratory exams showed hyponatremia, hypokalemia and anemia. A diagnosis of acute intermittent porphyria was confirmed with elevated porphyrins in urine.

Results: a rapid test of quantitative PBG in urine is performed, which is positive (>10 mg PBG / g creatinin), so a complete study of the disease is requested and samples are sent to a reference hospital for biochemical and genetic analysis of PBGD / HMBS (Hydroxymethylbilane synthetase / PBG-deaminase). It presents the c.815_818 mutation of the AGGA, which is transmitted in an autosomal dominant manner, although with low penetrance.

Conclusion: The diagnosis of acute intermittent porphyria is complex because of the wide spectrum of symptoms. Pregnancy or the puerperium might exacerbate the disease

Keywords: Porphyrins, seizures, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA), junto con las hemorragias y las infecciones, es una de las principales causas de morbimortalidad durante el puerperio^{1,2}.

Dentro del diagnóstico diferencial de la HTA en una gestante se encuentran las porfirias³. Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas heterogéneas desde el punto de vista molecular, generalmente hereditarias, ocasionadas por deficiencia en las enzimas que forman las porfirinas, encargadas de la síntesis del grupo hemo. Esta deficiencia produce un aumento de las porfirinas o de sus precursores (ácido aminolevulínico [ALA] y porfobilinógeno [PBG]) en los fluidos biológicos.

En mujeres jóvenes se presentan como crisis recurrentes en relación con la menstruación, los anticonceptivos orales, los progestágenos, la hiperemesis gravídica y, en especial, con la gestación.

CASO CLÍNICO

Puérpera de 41 años, con diabetes gestacional y parto por cesárea hace 7 días, con anestesia intradural, y en tratamiento actualmente con antibioterapia oral por infección de la herida quirúrgica.

Acude a urgencias de nuestro hospital refiriendo dolor abdominal y una crisis tonicoclónica, la cual se repite en urgencias cediendo con Diazepam intravenoso (iv). Al objetivarse tensión arterial (TA) elevada nos consultan para descartar eclampsia. En la analítica destaca un Na⁺ 120, Cl⁻ 83, GOT 58, GPT 31, Osm 246, Osm orina 218. A la exploración el abdomen es blando y depresible, doloroso a la palpación profunda en hipocondrio derecho.

Durante su estancia en boxes convulsiona de nuevo; se le administra ácido valproico iv y se deriva a la Unidad de Medicina Intensiva (UMI), donde realizan una ecografía de abdomen, un TAC craneal y una RNM cerebral (figura 1) informados todos como normales.

La paciente está consciente pero desorientada en espacio, muy dolorida y no dirige la mirada cuando se le habla. La HTA (162/98 mmHg) se trata inicialmente con labetalol iv en perfusión y nifedipino, pero persisten TA elevadas a pesar de ello, por lo que se añade doxazosina vía oral (vo). Ante la sospecha de un síndrome de secreción inadecuado de ADH (SIADH), se trata la hiponatremia con suero salino hipertónico y restricción hídrica⁴.

Se realiza interconsulta a Cirugía General, Digestivo, Neurología y Psiquiatría descartando patología. Posteriormente, el servicio de Endocrinología solicita determinaciones hormonales con resultado de T4 libre alta. La paciente continúa con dolor abdominal intenso que no cede con analgesia pautada, hasta el extremo de ser necesario administrarle morfina.

Ante el diagnóstico de SIADH sin causa justificada, convulsiones, dolor abdominal persistente con estreñimiento pertinaz, T4 libre alta sin síntomas de hipertiroidismo, HTA, taquicardia y alteraciones del comportamiento (apatía) que presenta la paciente, se sospecha una porfiria aguda intermitente (PAI), y se solicita un test rápido de PBG cuantitativo en orina, que resulta positivo (>10 mg PBG / g creatinina), por lo que se solicita un estudio completo de la enfermedad y se envían muestras a un hospital de referencia para análisis bioquímico y genético de PBGD/HMBS (Hidroximetilbilano sintetasa /PBG-desaminasa). La paciente presenta la mutación c.815_818 del AGGA, que se transmite de forma autosómica dominante, aunque con baja penetrancia^{5,6}.

Se instaura por lo tanto tratamiento con suero glucosado, hemina y morfina. Tras normalizarse la TA, se suspende el tratamiento antihipertensivo y debuta con hipotensión arterial severa, resuelta con daño miocárdico secundario (el electrocardiograma presenta taquicardia sinusal con inversión de onda T).

DISCUSIÓN

En el caso de nuestra paciente, con los 3 signos clínicos básicos iniciales (HTA en puerperio, convulsiones y SIADH) nos planteamos una larga lista de diagnósticos diferenciales. Entre ellos por supuesto la posibilidad de una Eclampsia, la cual descartamos por la ausencia de proteinuria en orina (a pesar de que existen formas atípicas o incompletas que pueden presentarse sin proteinuria). Otra opción era la Encefalopatía posterior reversible, una entidad clínico-radiológica que puede presentarse de forma aguda o subaguda y cuyo síntoma y signo guía son las convulsiones generalizadas acompañadas de una prueba de imagen en la que se objetive edema cerebral posterior transitorio, lo cual pudimos descartar en nuestra paciente puesto que tanto el TAC como la RNM cerebral fueron normales. Por último la PAI, enfermedad en la que cuesta pensar, pero que una vez que se sospecha es de fácil y rápido diagnóstico. En nuestro caso fue gracias al servicio de

Endocrinología quienes con la suma de HTA, convulsiones, SIADH sin causa justificada, dolor abdominal persistente, T4L alta sin síntomas y alteraciones en comportamiento (apatía) decidieron solicitar el test rápido de PBG en orina, dando como resultado positivo. La PAI o "Porfiria Sueca", llamada así por la prevalencia en ese país (1/1000), es la forma más frecuente de las Porfirias Agudas. Se estima en 1-2/15.000 su prevalencia general. Se asocia a un déficit de la enzima PBG-D (Porfobilinógeno Desaminasa) causado por una gran variedad de mutaciones. La mayoría de los portadores permanecen asintomáticos si no concurren factores desencadenantes como en nuestro caso, en el que fueron el ayuno prolongado, la cesárea, la infección de la herida quirúrgica, los desequilibrios hormonales y los fármacos empleados: piperacilina-tazobactam, metamizol y metoclopramida (tabla 1).

Los signos y síntomas son consecuencia de una disfunción global del sistema nervioso: autónomo (dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, íleo, hipertensión, taquicardias y sudoración), periférico (neuropatía sensitiva y motora que puede afectar a la musculatura respiratoria) y central (ansiedad, confusión, insomnio, alucinaciones, agitación, convulsiones (20%), depresión e incluso la alteración de la hormona antidiurética (SIADH))^{8, 9} (Tabla 2).

El diagnóstico se fundamenta en la clínica, los antecedentes familiares o personales y la repetición de factores desencadenantes¹⁰. Durante la crisis, la eliminación urinaria de precursores es elevada y produce un tinte típicamente oscuro de la orina que es demostrable mediante el test de Hoesch. Un test negativo prácticamente descarta que un dolor abdominal sea debido a una crisis porfírica. Obviamente, los estudios bioquímicos y genéticos más completos permitirán tipificar la variedad de Porfiria^{11, 12}.

El ataque agudo constituye una urgencia médica, y requiere tratamiento hospitalario¹³. Se basa en la triada de infusión venosa de altas dosis de glucosa, que reprime la actividad de la ALA-S; infusión de hematina iv precoz (albuminato-arginato 3-4 mg/kg/día durante cuatro días), que permite la corrección del déficit de hemo, y administración de Beta-bloqueantes (propranolol), que son capaces de frenar la hiperactividad simpática¹⁴.

La mayoría de pacientes con PAI logran una remisión clínica duradera como en este caso, tan sólo una minoría presenta ataques recurrentes. El tipo de mutación en el gen de la porfobilinógeno deaminasa,


y también factores asociados al estilo de vida, pueden determinar el curso de la remisión. El estilo de vida, con minimización del estrés, peso ponderal y una dieta correcta parece constituir un factor de importancia mayor para determinar la remisión de la enfermedad^{15,16}.

CONCLUSIONES

La PAI en pacientes gestantes puede simular cuadros de abdomen agudo, como apendicitis aguda, embarazo ectópico accidentado e incluso abortos. Un retraso en el diagnóstico y/o la no instauración inmediata del tratamiento comporta riesgo de complicaciones neurológicas graves. De ahí la importancia que tienen una actuación médica adecuada y que el paciente y la familia estén bien informados de los factores de prevención: evitar el riesgo forma parte del tratamiento (evitar los fármacos nocivos y las dietas estrictas).

A medida que avanza la gestación pueden surgir complicaciones, como amenaza de parto prematuro, hipertensión del embarazo, e incluso afección fetal, (ascitis o cuadros de retraso de crecimiento intrauterino). No existen criterios obstétricos para la vía del parto. Asimismo, está muy indicada la anestesia epidural.

BIBLIOGRAFÍA

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
2. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375:924-37. 
3. A. Gómez José, J. Campos Blanco, J.L. Pérez Fijo, M.J. Pérez Galisteo, F. Rabadán Bujalance. Porfiria. Diagnóstico diferencial en dolor abdominal. *An Med Interna*, 20 (2003), pp. 327-328.
4. Lopez Montes A, Lorenzo I, Perez Martinez J. Porphyria and inappropriate antidiuretic hormone syndrome. *Nefrologia*. 2007; 24: 85-8.
5. Marsden JT, Rees D. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and d-

- aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014;67:60–5.
6. Nordmann Y, Puy H, da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C, et al. Acute intermittent porphyria: Prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med*. 1997;242: 213–7.
 7. Usalan C, Erdem Y, Altun B, Gursoy M, Celik I, Yasavul U, et al. Severe hyponatremia due to SIADH provoked by acute intermittent porphyria. *Clin Nephrol*. 1996;45:418.
 8. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: Translating physiology to practice. *Nephron Physiol*. 2008; 108:46–59.
 9. B. Obón-Azuara, I. Gutiérrez-Cía, B. Villanueva-Anadón, E. Millastre-Bocos. Manifestaciones neurológicas asociadas a Porfiria aguda intermitente. *Rev Neurol*, 43 (2006), pp. 378-379
 10. H. Thadani, A. Deacon, T. Peters. Diagnosis and management of porphyria. *Br Med J*, 320 (2000), pp. 1451-1647
 11. Kushner JP. Laboratory diagnosis of the porphyrias. *N Engl J Med*. 1991; 324:1432–4.
 12. Aarsand AK, Villanger JH, Støle E, Deybach JC, Marsden J, To-Figueras J, et al. European specialist porphyria laboratories: Diagnostic strategies, analytical quality, clinical interpretation, and reporting as assessed by an external quality assurance program. *Clin Chem*. 2011;57:1514–23.
 13. K.E. Anderson, J.R. Bloomer, H.L. Bonkovsky, J.P. Kushner, C.A. Pierach, N.R. Pimstone, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med*, 142 (2005), pp. 439-450
 14. American Porphyria Foundation. Drugs and porphyria. Drugs considered unsafe and safe in acute porphyrias [Internet]. Houston: American Porphyria Foundation; c2007. [cited 2008 Apr 2]. Available from: http://www.porphyrifoundation.com/about_por/drugs/drugs02.html.
 15. Valle's M, Benito J, Pelayo R, Vidal J. Prognosis of polyneuropathy associated to intermittent acute porphyria. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:191.
 16. Herrero C, et al. Porfiria aguda intermitente: seguimiento a largo término de 35 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.06.012>
-

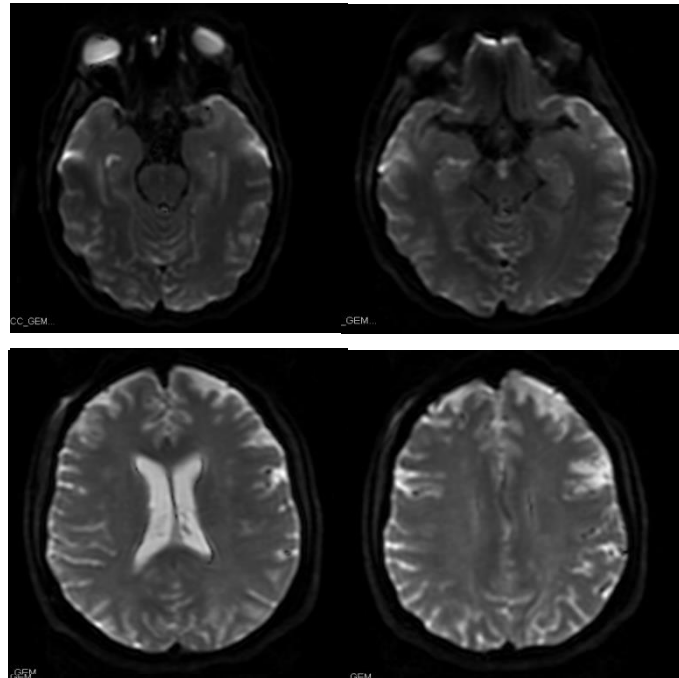


Figura 1. RNM cerebral en la que no se detectan imágenes restrictivas en la difusión que sugieran isquemia aguda. Parénquima cerebral, cerebeloso y tronco encefálico de estructura morfológica y señal normal, sin signos de lesión focal, lesión isquémica o hemorrágica. Sistema ventricular de morfológica y tamaño normal. Senos venosos permeables, sin alteraciones.

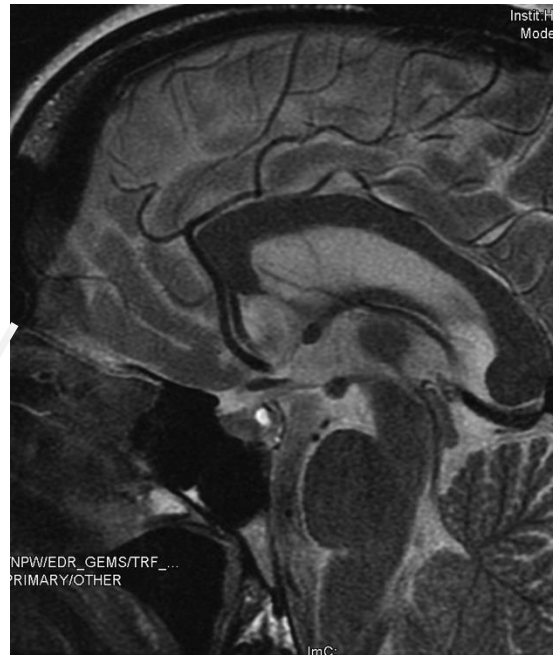


Figura 2. Hipófisis de tamaño, morfológica y señal dentro de límites normales. Quiasma óptico sin alteraciones. La secuencia potenciada en T2 y la difusión no muestran lesiones parenquimatosas en cerebro, cerebelo o troncoencéfalo. El tallo hipofisario tampoco capta contraste. La secuencia sagital potenciada en T2 muestra un quiste de 2 x 3 mm en la neurohipófisis [flecha blanca].

Tabla 1. Fármacos autorizados y desaconsejados.

Fármacos prohibidos.	Medicamentos autorizados.
Andrógenos	Aminoácidos
Barbitúricos	AAS*
Antibióticos	Glucocorticoides
Antiarrítmicos	Penicilinas y ácido clavulánico
Antiepilépticos	Acenocumarol, warfarina
Estrógenos y progestágenos.	Digoxina
Ergotamínicos y derivados.	HBPM*
Inhibidores de MAO*, Sertralina.	Hormonas tiroideas, peptídicas
Hidantoinas	Inmunoglobulinas, vacunas, toxina botulínica
Paracetamol en infusión IV	Insulinas
Quinina y derivados	Interferones
Sulfamidas	Análogos LHRH*
Cardiovascular	Paracetamol VO
Tramadol	Productos de contraste
Sumatriptán	Vitaminas, hierro VO
Terbinafina, pentoxifilina, clopidogrel	Anestesia local: adrenalina, bupivacaína

MAO (Monoamino Oxidasa).

AAS (Acido Acetil Salicílico).

HBPM (Heparina Bajo Peso Molecular).

LHRH (Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante).

Tabla 2. Síntomas y signos que pueden acontecer en un ataque de Porfiria Aguda Intermitente (según orden de frecuencia y gravedad).

1. Dolor abdominal cólico
2. Náuseas y vómitos.
3. Diarrea, Estreñimiento.
4. Taquicardia, Hipertensión arterial.
5. Hiponatremia.
6. Dolor muscular y de espalda.
7. Parestesias, disestesias
8. Neuropatía periférica motora y sensitiva.
9. Parálisis.
10. Encefalopatía.
11. Crisis convulsivas.
12. Psicosis.
13. Parálisis y depresión respiratoria.
14. Coma
15. Muerte

Artículos de Revisión

Incontinencia Urinaria en el Adulto Mayor

Gabriel Vallejos^{1,2}, Rodrigo Guzmán Rojas^{1,3}, Juan Pablo Valdevenito⁴, Gerardo Fasce⁵, Daniela Castro¹, Michel Naser¹, Valentín Manríquez¹

¹ Unidad de Piso Pélvico Femenino, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Unidad de Piso Pélvico Femenino, Hospital El Carmen Dr. Luis Valentín Ferrada Maipú.

³ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

⁴ Departamento de Urología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁵ Unidad de Geriatria, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La incontinencia urinaria (IU) corresponde a la pérdida involuntaria de orina. En la medida en que la población envejece, aumenta su prevalencia y severidad. Objetivo: Describir el impacto de la incontinencia de orina en la población adulto mayor, así como conocer su fisiopatología e implicancias en la calidad de vida. Método: Revisión de la literatura disponible en PubMed, Embase y Medline utilizando los términos “urinary incontinence” y “elderly” entre los años 1990 y 2018. Resultados: La IU en el adulto mayor impacta negativamente en la calidad de vida de esta población, teniendo una multiplicidad de causas subyacentes que implican un tratamiento integral y multidisciplinario de esta patología. Conclusión: Dado el incremento de la edad en la población, conocer y manejar esta patología es importante para el clínico y el especialista para que de esta forma mejore la calidad de vida en este grupo etario.

PALABRAS CLAVE: Incontinencia de orina, adulto mayor, piso pélvico.

ABSTRACT

Background: Urinary incontinence (UI) is the involuntary loss of urine. The prevalence and severity of this condition increase as population ages. Objective: To describe the impact urinary incontinence in the elderly population, as well as to know its pathophysiology and implications in the quality of life. Method: Review of the literature available in PubMed, Embase and Medline using the keywords “urinary incontinence” and “elderly” between 1990 and 2018. Results: UI in the elderly has a negative impact on their quality of life, having a multiplicity of underlying causes that imply a comprehensive and multidisciplinary treatment of this pathology. Conclusion: Given the age increase in general population, knowing and managing this pathology is important for the clinician and the specialist to improve the quality of life in this age group.

KEYWORDS: Urinary Incontinence, elderly, pelvic floor.

INTRODUCCIÓN

La incontinencia urinaria (IU) se define como la pérdida involuntaria de orina, la que puede ser clasificada como incontinencia urinaria de esfuerzo si está asociada a la maniobra de Valsalva, el estornudo o la tos, como incontinencia de orina de urgencia si se asocia a deseo súbito e imperioso de orinar y como mixta si se combinan ambas características (1). La prevalencia de cualquier tipo de IU varía entre un 25 a un 45%. Esta diferencia se explica por la poca uniformidad en la terminología y definiciones utilizadas, cuestionarios aplicados y variabilidad sociocultural entre países (2-4). La evidencia epidemiológica al respecto muestra que en la medida que la población envejece, aumentan la prevalencia y la severidad de la incontinencia urinaria, siendo este efecto más notorio en pacientes sobre 65 años (5). Este aumento de la prevalencia de la enfermedad se describe principalmente para los síntomas relativos al síndrome de vejiga hiperactiva más que para la incontinencia urinaria de esfuerzo, la cual tiende a mantenerse estable e incluso disminuir levemente en la medida que la población envejece. La vejiga hiperactiva es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de urgencia miccional, con o sin incontinencia de orina, generalmente asociado a un aumento de la frecuencia miccional en el día y la noche (nicturia), en ausencia de alguna enfermedad inflamatoria vesical que explique los síntomas (1, 6). Este incremento se puede explicar debido a cambios anatómicos y fisiológicos del tracto urinario inferior de los adultos mayores y al deterioro a nivel central de los centros de control relacionados con la continencia (7, 8). En este sentido y para ejemplificar lo anterior, cifras de un estudio con población latina adulto mayor institucionalizada, evidenció que un 30% de las mujeres tenía algún tipo de incontinencia de orina, y que el sexo femenino fue el factor sociodemográfico más importante para desarrollar IU en población mayor a 65 años (9).

En Chile, la población adulto mayor ha experimentado un incremento persistente a través del tiempo. Cada año 100.000 personas pasan a formar parte de este grupo etario. Poseemos la segunda mayor esperanza de vida de América después de Canadá, y se estima que para el año 2050 cerca del 30% de la población chilena será adulto mayor, con un importante incremento en aquellos mayores de 80 años (10).

El conocimiento de los cambios fisiológicos del adulto mayor, las características de riesgo de algunas

comorbilidades frecuentes, las restricciones farmacológicas y el manejo médico y quirúrgico de la IU en este grupo etario se tornan fundamentales para las Unidades de Uroginecología y Piso Pélvico de nuestro país y el mundo entero. El poder dar solución a este problema frecuente de salud implica una mejor calidad de vida para los pacientes y su entorno familiar, disminuyendo la posibilidad de institucionalización, la mortalidad asociada a la IU en el adulto mayor y la frecuencia de eventos adversos secundarios a un mal manejo médico (11, 12)

MÉTODOS

Para encontrar evidencia en relación a incontinencia urinaria en adultos mayores, se realizó una revisión de la literatura disponible en PubMed, Embase y Medline utilizando los términos "urinary incontinence" y "elderly" entre los años 1990 y 2018. Esta revisión se llevó a cabo durante el mes de noviembre de 2018. Se escogieron artículos que tuvieran estas palabras en el título o en el resumen. Los artículos seleccionados fueron revisados en extenso por los autores para ser incluidos en la revisión. Asimismo, se revisó la bibliografía de los estudios en búsqueda de nuevos trabajos.

Se incluyeron artículos originales y revisiones acerca del tema, así como también datos demográficos destacables.

Importancia del Problema

La IU en el adulto mayor tiene efectos distintos que en la población general. La evidencia es contradictoria en relación a la mortalidad en paciente con IU, con estudios que demuestran su asociación (11, 13) y otros que no afirman que sea un factor independiente (14, 15). Bazán y cols. sugirió que la aparición de incontinencia de orina al tiempo de admisión hospitalaria por infarto aumentaba la mortalidad en pacientes adultos mayores (16).

En pacientes institucionalizados, la IU se asocia directamente al aumento de caídas en el grupo etario de mayor edad, con el consiguiente mayor riesgo de fractura de cadera y comorbilidades secundarias a este evento (17).

Por lo anterior, atribuir la incontinencia de orina a un mayor grado de institucionalización de los adultos mayores parece lógico (14). Estudios en Finlandia, Alemania y Estados Unidos demuestran una relación directa, con tendencia a una mayor proporción de hombres que en mujeres (18, 19).

Fisiopatología

No existe una única explicación para el incremento de la incontinencia urinaria en pacientes de edad avanzada. La IU en el adulto mayor puede considerarse un síndrome geriátrico, pues las causas no necesariamente se relacionan con alteraciones del tracto genitourinario (20). Los cambios fisiológicos en el adulto mayor se pueden evidenciar a distintos niveles, generando alteraciones que disminuyen la posibilidad de continencia.

La función uretral y vesical parecieran deteriorarse con el paso de los años. Estudios con urodinamia evidencian aumento de la sensibilidad vesical, disminución de la presión uretral y disminución de la contractilidad vesical (7). Se describe un incremento en el detrusor hiperactivo asintomático, coexistencia de éste con disfunción del vaciamiento vesical por detrusor hipoactivo, y variaciones de hasta un 40% en la medición del residuo post miccional diarios en ambos sexos (21). Por otra parte, factores de riesgo como la diabetes mellitus o alteraciones neurológicas centrales o periféricas pueden incrementar la posibilidad de ocurrencia de un detrusor hiper o hipoactivo con incontinencia de orina de urgencia o retención urinaria secundaria (22).

El deterioro a nivel de sistema nervioso central puede alterar los mecanismos de continencia urinaria. La enfermedad de pequeños vasos a nivel de la sustancia blanca en el cerebro producen algunos síndromes neurológicos, como el Parkinson (8). La evidencia muestra una fuerte asociación entre este tipo de enfermedad y el síndrome de vejiga hiperactiva. Con el aumento de la edad, aumenta también la incidencia de enfermedad en la sustancia blanca cerebral, pudiendo ser un sustrato anatómico para explicar la incontinencia de orina de urgencia, secundaria a la pérdida de la capacidad de los centros cerebrales para frenar los impulsos que recibe desde la periferia (8). También existe evidencia en estudios con resonancia nuclear magnética en adultos mayores de la disminución en la masa de materia gris en la medida que se envejece, lo cual se correlaciona directamente con el aumento de la frecuencia miccional diurna y nocturna y con la aparición de urgencia miccional (8).

Por último, a nivel de ultraestructura del urotelio se han demostrado cambios en relación con la edad. Distintas series realizadas con microscopía electrónica evidenciaron cambios en pacientes de entre 65 y 96 años, con aumento del depósito de

colágeno en el urotelio, además de otras alteraciones a nivel de fibras nerviosas, receptores y vías de señal (18).

Evaluación de la Incontinencia Urinaria en el Adulto Mayor

Dada la multiplicidad de causas que pueden desencadenar IU en el adulto mayor, la anamnesis exhaustiva en busca de factores que puedan contribuir a la misma tiene un papel primordial. En un estudio se demostró que la IU estaba asociada a una o más condiciones geriátricas en un 60%, a dos o más en un 29% y a tres o más en un 13% (23).

En el adulto mayor, la IU puede presentarse también de manera transitoria. Su característica principal es la instalación súbita en menos de 6 meses, cuya causa suele ser reversible. En pacientes sobre 65 años, la IU transitoria puede corresponder a un tercio del total de las IU en los adultos mayores. La nemotecnia DIAPPERS, que tiene su origen en el inglés, sirve para recordar las causas de la IU transitoria y orientar el estudio y el manejo. D (delirium = delirio), I (Infection = Infección), A (Atrophic vaginitis = Vaginitis atrófica), P (Pharmaceuticals = Fármacos), P (Psychological condition = Condición psicológica), E (Excess urine output = Exceso de producción de orina), R (Reduced mobility = movilidad reducida), S (stool impaction = Impactación fecal) (24).

Otras comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca, la artritis, la artrosis y la depresión han demostrado tener un efecto negativo sobre la continencia urinaria en el adulto mayor (9). En la diabetes, por ejemplo, la poliuria por osmosis, la hipo o hipersensibilidad vesical por neuropatía periférica o el estado mental alterado debido a hiper o hipoglicemia, podrían exacerbar o desencadenar incontinencia urinaria de distintos tipos (25).

Especial consideración debe recibir la utilización de ciertos fármacos en el adulto mayor. El uso de anticolinérgicos, diuréticos, antipsicóticos, opioides y bloqueadores de canales calcio pueden aumentar ciertas condiciones fisiológicas del adulto mayor, deteriorando la función del vaciamiento vesical, exacerbando el aumento de la frecuencia miccional diurna y nocturna y generando mayor riesgo de urgencia miccional. Además, se debe hacer hincapié en el efecto de los irritantes vesicales tales como el té, el café, el alcohol, y bebidas carbonatadas, por mencionar algunos, que generan mayor sensibilidad al cambio de presiones intravesicales pudiendo

incrementar la frecuencia miccional diurna y la nicturia, la sensación de urgencia miccional y la incontinencia urinaria de urgencia (26) (Tabla 1).

Con respecto a la utilidad del estudio urodinámico, se recomienda solicitarlo cada vez que se planea realizar una cirugía de incontinencia de esfuerzo, ante la sospecha de incontinencia urinaria de esfuerzo oculta por un prolapso genital o ante la falla de tratamiento primario. Dada la importancia de caracterizar en forma detallada la función del vaciamiento vesical, no se recomienda la realización de cistometría simple o de oficina, ya que las condiciones fisiológicas de este grupo podrían aumentar la tasa de falsos negativos (18).

Evaluar la composición corporal puede también tener cierto valor para el tratamiento posterior de la IU. Un estudio que involucró 1.137 pacientes demostró que la disminución de la fuerza muscular se asoció con aumento y persistencia en el tiempo de incontinencia de orina de esfuerzo. Del mismo modo, la disminución en el Índice de Masa Corporal se asoció a disminución de la IU. Estos cambios en la fuerza muscular y en la composición corporal fueron asociados más a incontinencia de orina de esfuerzo que a urgencia miccional en mujeres mayores de 70 años (27).

Otra parte de la evaluación del adulto mayor involucra la actividad física que realiza. Existe evidencia publicada que demuestra que el ejercicio puede disminuir el riesgo de desarrollar IU en la paciente añosa, con más probabilidad de que mejore la IU de esfuerzo que la IU de urgencia. Un estudio que incluyó pacientes entre 54-79 años relacionó de manera indirecta el aumento de la actividad física con el desarrollo de IU; esto se aplica incluso para pacientes que referían solo la caminata como ejercicio (28).

TRATAMIENTO

Debido a la naturaleza multifactorial de la IU en el adulto mayor, se debe siempre intentar identificar la causa principal para iniciar un tratamiento.

El entrenamiento vesical y los ejercicios de la musculatura del piso pélvico son efectivos y deberían ser indicados como tratamiento de primera línea en pacientes con incontinencia urinaria de urgencia, de esfuerzo y mixta. El entrenamiento de los músculos del piso pélvico con biofeedback además de la técnicas de supresión de urgencia, pueden reducir la incontinencia urinaria por urgencia y mixta entre un 55-85% en un plazo de 8 semanas (25).

Modificaciones en el estilo de vida parecen tener buenos efectos sobre la continencia, sobre todo aquellas en relación a la pérdida de peso y actividad física, disminuyendo en un 50% el escape de orina con respecto a aquellas pacientes que no logran cambios (29), así como también la suspensión de irritantes vesicales como la cafeína (30).

También es importante indagar con la ayuda de un terapeuta ocupacional las opciones de disminuir la distancia que la paciente debe recorrer para llegar al baño en su casa o lugar de trabajo. Esto que parece simple puede ayudar a paciente con alteraciones en la marcha a evitar episodios de incontinencia urinaria (31).

En relación a la IU de esfuerzo, existe evidencia que la instalación de una cinta suburetral libre de tensión en el adulto mayor no tiene diferencias significativas en cuanto a tasa de cura objetiva y subjetiva en relación a población más joven. Sí se asocia a una mayor probabilidad de urgencia miccional de novo y retención urinaria, por lo que la edad de la paciente no debería ser un factor de riesgo a considerar en relación al éxito esperado (32). Sin embargo, se deberá prestar atención especial en la disfunción del vaciamiento vesical que la paciente pueda presentar de base, debido a que este problema aumenta con la edad de la mujer, incrementándose el riesgo de cateterismo intermitente en el postoperatorio en relación con los hallazgos urodinámicos (33).

Respecto del manejo de la vejiga hiperactiva en este grupo de pacientes, siempre se debe realizar una exhaustiva anamnesis en busca de factores desencadenantes o descompensadores, dentro de los cuales se incluyen la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia, diabetes mellitus, artrosis de rodilla y/o caderas entre las más frecuentes. Además de deben recabar antecedentes respecto a la ingesta de irritantes vesicales como el té, mate, café y bebidas carbonatadas. Muchas veces al suspender la ingesta de ellos se logran mejorías sintomáticas notables en relación a los síntomas relativos a vejiga hiperactiva (34).

Los fármacos antimuscarínicos se pueden iniciar una vez aplicadas las modificaciones conductuales o en forma concomitante a ellas. Estos son la alternativa farmacológica más utilizada en el tratamiento de la vejiga hiperactiva (35). Debido a que estos fármacos son no selectivos, su acción conlleva el bloqueo de receptores muscarínicos presentes en distintos tejidos fuera de la vejiga, tales como el sistema nervioso central, el músculo ciliar, las glándulas salivales e

intestino, generando efectos adversos como alucinaciones y fallas en pruebas de memoria, visión borrosa, sequedad bucal y constipación (36). Es por esto que se prefiere evitarlos en este grupo de pacientes y en caso de elegirlos se recomienda prescribir aquellos como la Darifenacina y el Trospio, los cuales no cruzan la barrera hematoencefálica y evitan los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central (12, 36, 37). Aún no hay estudios respecto de la efectividad de la utilización de agonistas beta adrenérgicos como el Mirabegron en adultos mayores (38).

Por otro lado, la neuromodulación tibial posterior transcutánea (NMTP TC) aparece como una probable alternativa de tratamiento para vejiga hiperactiva en adultos mayores. Esta carece de efectos secundarios descritos, es auto aplicable, y de bajo costo. En población general la NMTP TC demostró ser igualmente efectiva que la oxibutinina de liberación prolongada en cuanto a mejorar episodios de urgencia e incontinencia de orina de urgencia, sin los efectos secundarios propios de los antimuscarínicos y con mejoría en la calidad de vida (39).

La Neuromodulación Central está indicada en el adulto mayor en casos de refractariedad a tratamiento conductual o farmacológico en vejiga hiperactiva. Un estudio en vejiga hiperactiva demostró que adultos mayores experimentan mejoría de los episodios de incontinencia de urgencia con el uso de neuromodulación central, aunque en menor proporción que en pacientes jóvenes (40).

Alternativas de manejo para casos refractarios como la inyección de toxina botulínica deben ser cuidadosamente indicados en relación con la dosis a utilizar, debido al mayor riesgo de cateterismo intermitente que este grupo etáreo podría presentar (18). Asimismo, los adultos mayores que usan toxina botulínica pueden tener más infecciones del tracto urinario que pacientes menores de 65 años (40).

El uso de terapia estrogénica local puede mejorar los síntomas de incontinencia urinaria. Sin embargo, hay poca evidencia acerca de los efectos a largo plazo, por lo que se sugiere uso en periodos cortos de tiempo dado el riesgo aumentado de cáncer de mama y de endometrio (41).

Si bien existe evidencia acerca del uso de terapia láser en incontinencia urinaria de esfuerzo y de urgencia, no hay una recomendación específica de uso en los adultos mayores. Asimismo, la calidad de la evidencia disponible continúa siendo débil y con limitaciones metodológicas, por lo que se deben esperar nuevas investigaciones en esta área (42)(43).

Para otras terapias como la administración de toxina de marea roja (neosaxitoxina), no existe recomendación actual en el uso de vejiga hiperactiva. Existe un estudio con neosaxitoxina en el ámbito del síndrome de vejiga dolorosa con buenos resultados clínicos, sin embargo es una experiencia piloto, no pudiendo hacerse una recomendación particular para los adultos mayores (44).

CONCLUSIÓN

La incontinencia de orina en el adulto mayor, dado el envejecimiento poblacional, debe ser una entidad conocida y bien manejada por el especialista. Dada las múltiples etiologías, es fundamental el manejo multidisciplinario de la enfermedad, lo que involucra ginecólogos, matronas, urólogos, geriatras, kinesiólogos y terapeutas ocupacionales.

Las diversas condiciones propias del adulto mayor ponen un desafío importante para el equipo de salud en cuanto al abordaje y al tratamiento, debido al alcance que esto implica en calidad de vida para el paciente, en una sociedad cada vez más añosa.

Futuras investigaciones deberán ir hacia mejorar los resultados terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos para brindar una mejoría integral.

La IU en el paciente adulto mayor debe ser evaluada en primera instancia por un profesional especialista en el cuidado de este tipo de pacientes antes de indicarle algún tratamiento médico o quirúrgico que pudiera dañarlo sin corregir la causa subyacente al síntoma. Incluso podría bastar con algunos cambios indicados por el equipo de terapia ocupacional quienes con medidas domésticas simples pueden ayudar a aliviar el impacto diario de los síntomas en un gran número de pacientes. Esto podría incluir el uso de barandas, rampas, sanitarios portátiles y acercar e baño al dormitorio del paciente, todas medidas que no se piensan en pacientes de menor edad, pero que sin embargo, en este grupo pueden ser suficientes para mejorar la calidad de vida de quien padece, por ejemplo, urgencia miccional y nicturia.

Más adelante queda la tarea de internalizar en los prestadores de salud que la incontinencia de orina en el adulto mayor aumenta en prevalencia y severidad y necesita de un manejo multidisciplinario y especializado. En pocos años más, con seguridad, asistiremos a un incremento progresivo de consultas debidas a incontinencia urinaria en los adultos mayores, y será responsabilidad de los equipos de salud involucrados en el cuidado este grupo etáreo el

poder brindar todas las opciones de manejo que ayuden con medidas simples y de bajo costo hasta aquellas de mayor complejidad, al restablecimiento de una vida que sea confortable según cada caso en particular. En este escenario será relevante observar a cada paciente y su entorno en detalle para ofrecerles las opciones que les permitan como grupo una mejoría.

BIBLIOGRAFIA

- Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):5-26.
- Botlero R, Urquhart DM, Davis SR, Bell RJ. Prevalence and incidence of urinary incontinence in women: review of the literature and investigation of methodological issues. *Int J Urol*. 2008;15(3):230-4.
- Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(4):473-80.
- Minassian VA, Stewart WF, Wood GC. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2, Part 1):324-31.
- Kwon CS, Lee JH, Kwon CS, Lee JH. Prevalence, risk factors, quality of life, and health-care seeking behaviors of female urinary incontinence: results from the 4th Korean National Health and Nutrition Examination Survey VI (2007-2009). *Int Neurourol J*. 2014;18(1):31-6.
- Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: The Norwegian EPINCONT Study. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1150-7.
- Pfisterer MHD, Griffiths DJ, Resnick NM. The effect of age on lower urinary tract function: a study in women. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(3):405-12.
- Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, et al. Is overactive bladder a brain disease? The pathophysiological role of cerebral white matter in the elderly. *Int J Urol*. 2014;21(1):33-8.
- Smith AL, Wang PC, Anger JT, Mangione CM, Trejo L, Rodríguez LV, et al. Correlates of Urinary Incontinence in Community-Dwelling Older Latinos. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(6):1170-6.
- Arnold M, Thumala D, Urquiza A, Abusleme M, Massad C, García C, et al. Segunda encuesta nacional. Inclusión y exclusión social del adulto mayor en Chile: Opiniones, expectativas y evaluaciones de la población chilena sobre la inclusión y exclusión de las personas adultas mayores. Servicio Nacional del Adulto Mayor. 2011.
- John G, Gerstel E, Jung M, Dällenbach P, Faltin D, Petoud V, et al. Urinary incontinence as a marker of higher mortality in patients receiving home care services. *BJU Int*. 2014;113(1):113-9.
- Kay GG, Granville LJ. Antimuscarinic agents: Implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. 2005;27(1):127-38.
- Donaldson L, Jagger C. Survival and functional capacity: three year follow up of an elderly population in hospitals and homes. *J Epidemiol Community Health*. 1983;37(3):176-9.
- Holroyd-Leduc JM, Mehta KM, Covinsky KE. Urinary incontinence and its association with death, nursing home admission, and functional decline. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(5):712-8.
- Herzog A, Diokno AC, Brown MB, Fultz NH, Goldstein NE. Urinary incontinence as a risk factor for mortality. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42(3):264-8.
- Baztán JJ, Arias E, González N, de Prada MIR. New-onset urinary incontinence and rehabilitation outcomes in frail older patients. *Age Ageing*. 2005;34(2):172-5.
- Abreu HCdA, Reiners AAO, Azevedo RCdS, Silva AMCd, Abreu DRdOM, Oliveira ADd. Incidence

- and predicting factors of falls of older inpatients. *Rev Saude Publica*. 2015;49.
18. Abrams P, Cardozo L, Saad K, Wein AJ. Incontinence in The Frail Elderly. INCONTINENCE. 5th ed. Paris: © ICUD-EAU; 2013. 1001-1100.
19. Sgadari A, Topinková E, Bjørnson J, Bernabei R. Urinary incontinence in nursing home residents: a cross-national comparison. *Age Ageing*. 1997;26(suppl 2):49-54.
20. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780-91.
21. Pfisterer MH-D, Griffiths DJ, Rosenberg L, Schaefer W, Resnick NM. The impact of detrusor overactivity on bladder function in younger and older women. *J Urol*. 2006;175(5):1777-83.
22. Taylor JA, Kuchel GA. Detrusor underactivity: clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(12):1920-32.
23. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med*. 2007;147(3):156-64.
24. Dowling-Castronovo A, Specht JK. How to try this: Assessment of transient urinary incontinence in older adults. *Am J Nurs*. 2009;109(2):62-71.
25. DuBeau CE. Beyond the bladder: management of urinary incontinence in older women. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(3):720-34.
26. Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A, Thiagamoorthy G, Cardozo L. Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):876-81.
27. Suskind AM, Cawthon PM, Nakagawa S, Subak LL, Reinders I, Satterfield S, et al. Urinary Incontinence in Older Women: The Role of Body Composition and Muscle Strength: From the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(1):42-50.
28. Danforth KN, Shah AD, Townsend MK, Lifford KL, Curhan GC, Resnick NM, et al. Physical activity and urinary incontinence among healthy, older women. *Obstet Gynecol*. 2007;109(3):721-7.
29. Urinary Incontinence in Women. *Practice Bulletin No155 Obstet Gynecol* 2015;126(5):e66-e81.
30. Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women. NICE. 2013;171.
31. Brady MC, Jamieson K, Bugge C, Hagen S, McClurg D, Chalmers C, et al. Caring for continence in stroke care settings: a qualitative study of patients' and staff perspectives on the implementation of a new continence care intervention. *Clin Rehabil*. 2016;30(5):481-94.
32. Ku JH, Oh JG, Shin JW, Kim SW, Paick J-S. Age is not a limiting factor for midurethral sling procedures in the elderly with urinary incontinence. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(4):194-9.
33. Lepor H, Machi G. Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. *Urology*. 1993;42(1):36-40.
34. Wyman J, Burgio K, Newman D. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract*. 2009;63(8):1177-91.
35. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med*. 2004;350(8):786-99.
36. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2195-201.
37. Kay G, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int J Clin Pract*. 2008;62(11):1792-800.

38. Samuelsson E, Odeberg J, Stenzelius K, Molander U, Hammarström M, Franzen K, et al. Effect of pharmacological treatment for urinary incontinence in the elderly and frail elderly: a systematic review. *Geriatrics & gerontology international*. 2015;15(5):521-34.
39. Manríquez V, Guzmán R, Naser M, Aguilera A, Narvaez S, Castro A, et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;196:6-10.
40. Komesu YM, Amundsen CL, Richter HE, et al. Refractory urgency urinary incontinence treatment in women: impact of age on outcomes and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:111.e1-9.
41. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD001405. DOI: 10.1002/14651858.CD001405.pub3.
42. Pergialiotis, V., Prodromidou, A., Perrea, D.N. et al. A systematic review on vaginal laser therapy for treating stress urinary incontinence: Do we have enough evidence?. *Int Urogynecol J* (2017) 28:1445.
43. Y.-H. Lin et al. Effect of non-ablative laser treatment on overactive bladder symptoms, urinary incontinence and sexual function in women with urodynamic stress incontinence. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Dec;56(6):815-820.
44. Manriquez V., Castro Caperan D., Guzman R., Naser M., et al. First evidence of neosaxitoxin as a long-acting pain blocker in bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J*. 2015 Jun;26(6):853-8

Tabla 1. Fármacos que pueden afectar la función vesical

Clase de fármaco	Mecanismo
Anticolinérgicos (antipsicóticos; antidepresivos tricíclicos)	Disminuye contractilidad del detrusor
Diuréticos de asa (furosemda)	Aumento de diuresis y urgencia miccional
Antipsicóticos (Haloperidol)	Efecto anticolinérgico
Benzodiazepinas (alprazolam, lorazepam)	Sedación, desorientación, delirio y disminución de la movilidad
Opioides	Disminuye contractilidad del detrusor
Bloqueadores alfa adrenérgicos	Exacerba incontinencia de esfuerzo
Bloqueadores de canales de calcio	Disminuye contractilidad del detrusor
Alcohol	Aumento de diuresis y urgencia miccional
Cafeína y bebidas carbonatadas	Irritación del urotelio y aumento de la contractilidad del detrusor

Artículos de Revisión

Útilidad de la ecografía intraoperatoria en la exéresis de las lesiones no palpables de la mama. Experiencia y revisión de conjunto

M.^a Dolores Escudero De Fez¹, Antonio Prat Calero¹, Marcos Agramunt Lerma², John Deiver Cardona Henao³, Ticiano Pablo Guastella Almeida³, Francisco Landete Molina¹.

¹ Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo

² Servicio de Radiología

³ Servicio de Anatomía Patológica

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar la experiencia de la unidad de mama de nuestro hospital con la utilización de la ecografía intraoperatoria en el tratamiento de las lesiones no palpables de mama.

PACIENTES Y MÉTODO: Se incluyeron aquellas pacientes con lesiones no palpables de mama y ecovisibles. Intraoperatoriamente se localizó la lesión con la ecografía y se procedió a su exéresis, con comprobación ecográfica de su correcta extirpación con márgenes de seguridad. Se realizó estudio macroscópico en fresco de los márgenes marcados con tinta intraoperatoriamente. En caso de que los márgenes no fueran correctos se procedía a una ampliación de márgenes en el mismo acto quirúrgico.

RESULTADOS: Desde el año 2012 se han intervenido 52 pacientes. En todas las pacientes se localizó la lesión con la ecografía. Se realizó tumorectomía a 24 pacientes y a 28 pacientes se les asoció la biopsia del ganglio centinela. El resultado patológico definitivo fue de 19 lesiones benignas y 33 lesiones malignas. A una paciente se le realizó mastectomía simple por presentar un carcinoma in situ extenso con microinfiltración no diagnosticado con las pruebas radiológicas preoperatorias. El resto de pacientes presentaron márgenes libres de tumor.

CONCLUSIONES: La ecografía intraoperatoria es una técnica simple y fácil de desarrollar. Presenta una baja tasa de afectación de márgenes y es enteramente cirujano-controlada. Es comfortable para el paciente y conlleva un bajo riesgo de complicaciones relacionadas con la técnica.

PALABRAS CLAVE: Lesiones no palpables mama, ecografía intraoperatoria, cáncer de mama.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To present the results of our hospital's experience with the utilization of intraoperative ultrasound in the treatment of non-palpable breast lesions.

PATIENTS AND METHOD: We included those patients whose breast lesions were non-palpable yet simultaneously visible on ultrasound. The lesions were located intraoperatively with ultrasound and were removed with ultrasound verification of the proper security margins. An examination of the intraoperative macroscopic margins with ink was done. In cases with incorrect margins, a re-excision was done utilizing the same technique but with amplified margins.

RESULTS: Dating from 2012, we have operated on 52 patients. In all cases, the lesions were discovered and localized by means of ultrasound. Lumpectomy was performed on 24 patients and we associated the sentinel node biopsy in 28 cases. Subsequent pathology reports determined that 19 lesions were benign and 33 lesions

were malignant. There was one patient with a mastectomy because a long extensive ductal carcinoma in situ with microinfiltration that was not seeing during the preoperative study.

CONCLUSIONS: Intraoperative ultrasound is an easy and simple technique that is entirely surgeon controlled and results in a low rate of positive margins. The procedure is comfortable for the patient and carries with it a low rate of complications.

KEYWORDS: Nonpalpable breast lesions, intraoperative ultrasound, breast cancer.

INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado para el cáncer de mama, así como el desarrollo y mejora en las técnicas de diagnóstico por la imagen, han dado lugar a un incremento en la detección de las lesiones en la mama cuando todavía no son palpables (LNP)^{1, 2}. Muchas de estas lesiones requerirán una biopsia para llegar a su diagnóstico. Tanto si esta biopsia confirma la malignidad de la lesión como si el resultado es de sospecha o no definitivo, será necesaria su extirpación quirúrgica. Esto ha conllevado un aumento en el diagnóstico de pacientes con cáncer de mama en estadios muy iniciales. La cirugía conservadora de la mama es el tratamiento de elección para estas pacientes. Es bien conocido que la obtención de unos márgenes negativos durante la cirugía conservadora de la mama es considerado el factor más importante para disminuir las recurrencias^{3,4}. Así mismo, la no excesiva exéresis de tejido mamario es también crucial para conseguir un buen resultado estético.

Los requerimientos para considerar un buen método de localización de estas LNP son: que detecte correctamente la lesión en quirófano por el cirujano, que prevenga el excesivo tejido mamario extirpado, que consiga unos correctos márgenes libres, disminuya el tiempo de cirugía, consiga un buen resultado estético y minimice la complicaciones^{5,6}.

Existen varios métodos utilizados habitualmente para la detección y exéresis de las LNP de mama, siendo utilizados en mayor o menor medida según la facilidad de cada cirujano para manejar ese método. Uno de ellos es la localización de estas lesiones mediante la utilización de la ecografía intraoperatoria (EIO), que se ha demostrado como una técnica útil y con buenos resultados.

Se presenta la experiencia de la unidad de mama de nuestro hospital con esta técnica y la revisión de la literatura en cuanto a los métodos para la localización y exéresis de las LNP de mama.

PACIENTES Y MÉTODO

En 2012 se comenzó a utilizar la técnica de la EIO para la localización y exéresis quirúrgica de las LNP de mama en nuestro hospital. Se incluyeron todas aquellas pacientes con LNP de mama ecovisibles y subsidiarias de una exéresis quirúrgica.

Previo a la cirugía, las lesiones eran estudiadas radiológicamente mediante mamografía y/o ecografía mamaria. En los casos en que la lesión localizada fuese de sospecha, se realizaba biopsia con aguja gruesa (BAG). En aquellas lesiones muy pequeñas se colocaba un clip metálico tras la realización de la biopsia para mejorar su localización posterior en quirófano. Así mismo, también se dejaba insertado en la lesión un marcador metálico en aquellos tumores subsidiarios de quimioterapia neoadyuvante. Cuando las pacientes eran visitadas en la consulta de mama, se les realizaba ecografía por nuestra parte para valorar la lesión y comprobar que la lesión era visible correctamente por ecografía, previo a incluirse para extirpación quirúrgica. La ecografía se realizaba con un ecógrafo portátil marca Fujifilm Sonosite M-Turbo® (sonda 6-13 MHz). A las pacientes con diagnóstico ya confirmado por biopsia de neoplasia de mama se les indicaba, además, la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) según el protocolo de consenso⁷.

El día de la cirugía y previo a comenzar la intervención, se localizaba la lesión mediante ecografía y se realizaba un marcaje en piel en el lugar donde se localizaba la lesión con un rotulador. Esto facilitaba su localización puesto que al realizar técnicas de cirugía oncoplástica para la exéresis, las incisiones habitualmente no coincidían con la localización de la lesión. Intraoperatoriamente se procedía a realizar la exéresis de la lesión siempre comprobando in vivo, con el uso del ecógrafo, su correcta exéresis. Tras tener la pieza extirpada, se comprobaba de nuevo que la lesión se había resecado completamente y con buenos márgenes.

Para tener una constancia radiológica, se remitía la pieza al servicio de radiología, donde el radiólogo de la unidad de mama comprobaba la correcta exéresis, bien con ecografía o bien con mamografía en el caso de haber marcadores metálicos en la lesión. En los casos en que al extirpar la lesión, bien intraoperatoriamente al hacer una comprobación ecográfica o bien al realizar el estudio radiológico de la pieza se comprobara que los márgenes no eran los correctos o existían dudas sobre la idoneidad de los márgenes, se realizaba una ampliación del margen en ese momento.

Todas las lesiones con un diagnóstico conocido de neoplasia maligna eran remitidas al servicio de anatomía patológica para un estudio en fresco macroscópico de márgenes marcados con tinta. Sólo aquellas pacientes que habían recibido una quimioterapia neoadyuvante no era estudiada la pieza en fresco por la complejidad y dificultad de asegurar unos correctos márgenes intraoperatoriamente.

RESULTADOS

Desde el año 2102 hasta Diciembre de 2018 se han intervenido 52 pacientes, todas ellas mujeres. La edad media fue de 55 años (32-78 años). Preoperatoriamente el diagnóstico ecográfico fue de sospecha de benignidad en 22 pacientes y en 30 pacientes se confirmó la existencia de una neoplasia maligna por biopsia con aguja gruesa. 26 pacientes fueron carcinoma ductal infiltrante (CDI), 2 pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) y 2 con carcinoma lobulillar infiltrante (CLI). De estas pacientes con patología maligna, 3 pacientes habían recibido quimioterapia neoadyuvante con respuesta completa tras realizarles una resonancia magnética (RMN) previo a la cirugía.

Preoperatoriamente, el tamaño medio ecográfico de las lesiones fue de 10,97 mm (4-25 mm).

En todas las pacientes se localizó la lesión intraoperatoriamente con la ecografía. Se realizó una tumorectomía a 24 pacientes y a 28 pacientes se les asoció la biopsia selectiva del ganglio centinela.

El resultado patológico definitivo tras la cirugía fue de 19 lesiones benignas y 33 lesiones malignas. Dentro de las lesiones benignas el resultado fue 1 adenosis esclerosante, 1 cicatriz radial, 1 mastopatía fibroquística, 3 fibroadenomas, 1 hiperplasia ductal típica, 2 ectasias ductales y 10 papilomas. Dentro de la patología maligna hubo 24 pacientes con CDI, 2 pacientes con CLI, 2 pacientes con CDIS, 1 paciente

con CDIS con microinfiltración y 1 CDIS tipo comedocarcinoma.

El tamaño medio de las lesiones tras su exéresis fue de 10,33 mm (0-25 mm).

Se confirmó la respuesta completa tras la tumorectomía en las 3 pacientes que habían recibido Quimioterapia neoadyuvante y que preoperatoriamente la RMN informaba de respuesta completa.

Sólo hubo una paciente con bordes afectos. Se trataba de una paciente diagnosticada por mamografía, ecografía y BAG de papiloma y que al resear la lesión era un CDIS extenso con microinfiltración. A esta paciente se le realizó una mastectomía simple con BSGC siendo el tamaño final de la lesión de 50 mm con ganglio centinela negativo. En el resto de pacientes los bordes estuvieron libres de tumor.

A otra paciente se le tuvo que reintervenir para realizarle la BSGC dado que el diagnóstico preoperatorio era de cicatriz radial y el diagnóstico definitivo fue de CDI.

La BSGC fue negativa en 23 pacientes, hubieron 6 micrometástasis y 2 pacientes con macrometástasis, requiriendo una de ellas una linfadenectomía axilar encontrando 6 ganglios afectos de 19 extirpados. Esta paciente presentaba un CLI de 8 mm con RMN preoperatoria donde no se objetivaban más lesiones. Todas las pacientes con quimioterapia neoadyuvante y respuesta completa patológica tuvieron el ganglio centinela negativo.

DISCUSIÓN

La técnica de la exéresis de LNP de mama guiada por arpón ha sido, hasta la actualidad, la técnica más utilizada. Fue descrita por primera vez por Dodd et al en 1965⁸ y en 1976 Frank et al⁹ describieron la adición del propio arpón a la técnica. Sin embargo, presenta una serie de desventajas y complicaciones: se requiere la presencia del radiólogo para realizarla. Además, se suele realizar el mismo día de la cirugía, lo que implica la necesidad de coordinación entre el radiólogo y el cirujano. Existe también un riesgo de pinchazo con el arpón y la quemadura con el electrocauterio del alambre puede provocar lesiones en la piel por contigüidad. Se han descrito reacciones vaso-vagales del paciente cuando se coloca el arpón (0,3-37,5%)¹⁰. Rotura o desplazamiento del arpón y complicaciones relacionadas con su inserción como neumotórax o lesiones pericárdicas¹¹. Otro de los inconvenientes asociados a esta técnica es el alto

índice de reintervenciones por aparición de márgenes afectos (40-50%)¹².

Otra de las técnicas descritas para la exéresis de estas LNP ha sido el sistema ABBI (Advanced Breast Biopsy Instrumentation). Permite la resección de LNP para su diagnóstico de forma segura y efectiva, utilizando cánulas de un grosor máximo de 20 mm, se realiza bajo anestesia local y en régimen ambulatorio. Presenta las ventajas de ser una técnica mínimamente invasiva, con una sensibilidad y especificidad del 100% y baja tasa de complicaciones. Sin embargo, ha sido una técnica muy poco extendida porque presenta una serie de inconvenientes como es el elevado coste del equipo y las cánulas. Es una técnica que se ha demostrado muy útil como técnica diagnóstica pero no se puede considerar una técnica terapéutica en los casos de malignidad¹³.

La técnica ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) es otra de las técnicas introducidas más recientemente. Fue descrita por Luini et al en el año 1998¹⁴. Consiste en la inyección intratumoral de un macroagregado de albúmina marcado con TC⁹⁹ (0,5-1 mCi) y su posterior localización en quirófano con la ayuda de una gammacámara. La inyección del radiotrazador se puede realizar bien por ecografía o guiada por esterotaxia. Esta técnica puede asociarse a la localización del ganglio centinela, lo que se denomina SNOLL (Sentinel Node and Occult Lesion Localization)¹⁵. Para la realización del SNOLL se debe asociar también la inyección intratumoral de macrocoloide de albúmina marcado con TC⁹⁹ (2-3 mCi). Las ventajas del ROLL al compararla con el uso del arpón es que presenta mejores tasas de localización, se reduce la cantidad de tejido sano resecado dado que se proporciona un mejor centrado de la lesión, dando lugar a un mejor resultado estético¹⁶. Aunque su principal ventaja la presenta el SNOLL porque permite, en el mismo acto, la exéresis de la lesión y la localización del ganglio centinela¹⁵. Sin embargo se han descrito una tasa de márgenes positivos de hasta un 45%¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹ con la utilización del ROLL. Los inconvenientes que presenta y que pueden condicionar fallos en la técnica son: lesiones menores de 5 mm, lesiones localizadas en el cuadrante central de la mama, que el radiotrazador pueda difundirse cuando éste se inyecta dentro de los ductos o en los vasos linfáticos, dificultando la exéresis de la lesión. Otros inconvenientes son la contaminación de la piel (0,5%) y del trayecto de la aguja (19%)²⁰⁻²¹.

El uso de la semilla radiactiva marcada con I¹²⁵ ha sido una de las últimas técnicas introducidas para el tratamiento de estas LNP. Fue en 1999 cuando

Dauway et al describieron el primer estudio piloto del uso de la semilla como alternativa al arpón²². Consiste en el uso de una semilla de titanio de unos 4.5x8 mm marcada con I¹²⁵ y que es implantada en el centro de la tumoración bien por mamografía, ecografía o RMN. La vida media del I¹²⁵ es de 60 días con una fuente de radiación de 27 KeV y es detectada mediante una gammacámara. La principal ventaja con respecto a las técnicas descritas con anterioridad es su larga vida media, lo que permite una gran variabilidad en el tiempo a la hora de su colocación²³. Sin embargo, se aconseja colocarla un mínimo de 7 días antes de la intervención para reducir el riesgo de migración de la semilla durante la cirugía y no más tarde de 14 días antes de la cirugía para minimizar la dosis de radiación del paciente²⁴.

Pouw et al publicaron el uso simultáneo de la semilla radioactiva marcada con I¹²⁵ y la biopsia del ganglio centinela con TC⁹⁹. Sin embargo, la realización conjunta de ambas técnicas puede dar lugar a dificultades en la localización de la semilla debido a la interferencia del T⁹⁹ sobre el I¹²⁵ con la gammacámara²⁵.

Se han descrito unos fallos en la colocación de la semilla bajos, entre el 0-3% y porcentajes de migración de la semilla entre 0-0,1%. La positividad de márgenes publicados han sido entre el 3,3%-26,5%²⁶.

Existen varios estudios que han comparado la efectividad de una técnica u otra. Una reciente revisión de Cochrane del año 2015 que comparaba el uso del arpón, con el ROLL y la semilla radioactiva concluía que la técnica ROLL demostraba buenos resultados en cuanto a la localización de la lesión, con unos márgenes afectos menores y menor número de reintervenciones cuando se comparaba con el uso del arpón. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. En cuanto a la comparación entre el uso de la semilla con el arpón, concluía que el arpón presenta mejores porcentajes de localización de la lesión, menor porcentaje de márgenes afectos y menor tasa de reintervenciones. Pero aquí tampoco los resultados fueron estadísticamente significativos. Así, los autores concluyen que no existen pruebas claras para apoyar una técnica u otra. Sí que defienden el uso del arpón en el caso de la existencia de microcalcificaciones extensas y el uso del ROLL y la semilla se pueden ofrecer como reemplazo al arpón porque son igualmente fiables²⁸. En su contra, otros autores han publicado la superioridad del ROLL y la semilla sobre el arpón en la localización de LNP de mama²⁹⁻³¹. Cuando se comparó la técnica SNOLL con el arpón,

el porcentaje de márgenes positivos y la tasa de reintervenciones fue menor en las pacientes a las que se le realizó la técnica SNOLL³²⁻³³.

La utilización de la EIO es la que aquí se presenta como experiencia y considerada de elección por nuestra parte. Fue probada por primera vez en 1988 para localizar una LNP intraoperatoriamente por Schwartz³⁴⁻³⁵. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios que demuestran las ventajas de esta técnica. Las principales ventajas que presenta es que permite al cirujano optimizar la localización de la incisión y operar bajo visión directa. Además, como es una técnica cirujano-dependiente, se puede realizar en cualquier momento sin depender de otro servicio como es el de radiología en el caso del arpón, o de medicina nuclear en el caso del ROLL, optimizando así los recursos de quirófano. Otra de las ventajas, y la más importante, es que permite comprobar intraoperatoriamente los márgenes de la lesión y, si es necesario, realizar una ampliación de esos márgenes en ese momento, disminuyendo así el número de reintervenciones por márgenes afectos³⁶⁻³⁸. Si, además, asociamos la EIO al estudio de los márgenes ex vivo intraoperatoriamente, tal y como lo realizamos en nuestro hospital, el porcentaje de reintervenciones por márgenes afectos mejora significativamente³⁹⁻⁴⁰. Ésto conlleva un mejor resultado estético incrementando la satisfacción de los pacientes y su calidad de vida.

La EOI también se ha visto como una técnica adecuada cuando realizamos la exéresis de lesiones palpables de la mama. El estudio COBALTO que se publicó en 2013 demostró que al realizar la EIO cuando tenemos lesiones palpables, mejora la precisión en la escisión de estas lesiones comparado con la exéresis sólo por palpación. Más del 95% de las pacientes tenían márgenes libres con la EIO, un porcentaje 15% mayor que cuando se realizaba la exéresis sólo con palpación⁴¹. Otros autores también han publicado que la tasa de reintervenciones es el doble cuando la escisión se realiza por palpación (15,4%) que con EIO (7,3%)⁴².

Esta técnica también se ha demostrado de utilidad como método de exéresis en aquellas pacientes a las que se les había administrado quimioterapia neoadyuvante y presentaban LNP o, incluso, respuesta completa de la enfermedad, sólo persistiendo el marcador metálico colocado previo a la administración de la quimioterapia. La tasa de reintervenciones publicadas por márgenes afectos ha sido del 6,6% evitando en un 8,6% la reintervención de estas pacientes cuando se realizaba

conjuntamente el estudio de los márgenes con la eco y el estudio intraoperatorio por el patólogo⁴³.

En general, la tasa de afectación de márgenes publicados con esta técnica varía desde un 0% descrito por Paramo hasta el 9% publicado por otros autores, con un valor predictivo negativo para la afectación de estos márgenes de un 92,8%⁴⁴⁻⁴⁸.

Cuando se compara la técnica del arpón, ROLL y la EIO con respecto a la afectación de márgenes, se evidencia una disminución muy significativa en el porcentaje de positividad de márgenes a favor de la EIO versus el resto de procedimientos⁴⁹⁻⁵¹. Se han realizado también estudios de coste-beneficio entre la EIO y el uso del arpón, demostrando un menor coste cuando se realizaba la EOI para la exéresis de LNP. Ésto se explica porque la EIO tiene un porcentaje menor de reintervenciones, lo que conlleva menores ingresos y disminución del gasto⁵².

La principal desventaja que se le atribuía a la EIO eran las lesiones no senovisibles como las microcalcificaciones. Sin embargo, ésto ya no representa ningún problema dado que se puede colocar un marcador metálico al realizar la biopsia, siendo así visible por ecografía⁶.

No existe un consenso de cual es el número idóneo de intervenciones con la EIO para considerar a un cirujano formado en esta práctica. Krekel⁵³ considera que, en su opinión, los cirujanos pueden alcanzar un grado de experiencia suficiente para realizar el proceso de una forma independiente a partir de las 8 intervenciones. Sin embargo, ésto va a depender de la habilidad del cirujano y de su conocimiento anterior de la ecografía.

CONCLUSIONES

Para concluir, se puede afirmar que el uso de la EIO por parte del cirujano permite a éste la valoración directa de los márgenes intraoperatoriamente, lo que posibilita una re-excisión en caso de considerarse una cercanía del tumor al margen quirúrgico y con ello una disminución significativa de la tasa de reintervenciones. Además, posibilita el diseño de la incisión más apropiada para asegurar una cirugía resectiva oncológica, con la resección de mínimos volúmenes de tejido.

Por todo ello, se puede considerar la EIO como una técnica simple, no traumática, que no requiere demasiado tiempo y fácil de desarrollar. Y tiene la ventaja de ser una técnica enteramente cirujano-controlada. Es confortable para el paciente y conlleva

un bajo riesgo de complicaciones relacionadas con la técnica.

Esta técnica requiere, sin duda, cirujanos con formación en el uso de la ecografía y es fundamental que exista una estrecha colaboración entre el cirujano y el radiólogo. Así mismo, es importante destacar que la EIO no es un reemplazo de un radiólogo experimentado en mama. Sólo debe realizarse una vez la lesión ya ha sido estudiada de forma preoperatoria.

Tal vez, el aprendizaje del uso de la ecografía por parte del cirujano de mama se debería incluir dentro de la formación de cualquier cirujano especialista en la patología mamaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Tabár L, Smith RA, Vitak B. Mammographic screening: a key factor in the control of breast cancer. *Cancer Journal* 2003; 9(1): 15-27.
- 2- Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Jan 19; (1): CD001877.
- 3- Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer; influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000. Apr; 18(8): 1668-1675.
- 4- Taghian A, Mohiuddin M, Jagsi R, Goldberg S, Ceilley E. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy; results of a survey. *Ann Surg*. 2005. Apr; 241(4): 629-639.
- 5- Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. *Breast*. 2011. Jun; 20(3): 246-53.
- 6- Arko D, Čas Sikosek N, Kozar N, Sobočan M, Takač I. The value of ultrasound-guided surgery for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. Sep; 216: 198-203.
- 7- Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014; 27(1): 43-53.
- 8- Dodd GD, Fry K, Delany W. Pre-op localization of occult carcinoma of the breast. In: Nealon TF, editor. *Management of the patient with cancer*. Philadelphia: Saunders; 1965. p 88-113.
- 9- Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative localization of non-palpable breast lesions demonstrated by mammography. *N Engl J Med*. 1976; 295: 259-260.
- 10- James JJ, Wilson ARM, Evans AJ, Burrell H, Cornford EJ, Hamilton LJ. The use of a short-acting benzodiazepine to reduce the risk of syncopal episodes during upright stereotactic breast biopsy. *Clin Radiol* 2005. Mar; 60(3): 394-6.
- 11- Li X, Zhu D, Li M, Zhao Z. Ectopic breast localization wire in the pleural cavity: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2018 May; 8(5): 686-688.
- 12- Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of the breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1997; 23: 128-33.
- 13- Escudero MD, Vazquez C, Fuster C, Bakkalian G, Giménez J. Lesiones no palpables de mama: estudio de los márgenes tras resección con el sistema ABBI. *Rev Oncol*. 2004; 6(8): 468-71.
- 14- Luini A, Zurrada S, Galimberti V. Radio-guided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 204-205.
- 15- Follachio GA, Monteleone F, Anibaldi P, De Vicentis G, Iacobelli S, Merola R et al. A modified sentinel node and occult lesion localization (SNOLL) technique in non-palpable breast cancer: a pilot study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015; Oct(6); 34: 113.
- 16- Hawkins SC, Brown I, King P, El-Gammal M, Stepp K, Widdison S et al. Time to go wireless?. A 15-year single institution experience of radioisotope occult lesion localisation (ROLL) for impalpable breast lesions. *Eur J Surg Oncol*. 2017. Jan; 43(1): 62-67.

- 17- Carrera D, Martin L, Flor M, Guspí F, Picas J, Izquierdo V et al. Use of the ROLL technique for lumpectomy in non-palpable breast lesions. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017. Sep- Oct; 36(5): 285-291.
- 18- Alikhassi A, Saeed F, Abbasi M, Omranipour R, Mahmoodzadeh H, Najafi M et al. Applicability of radioguided occult lesion localization for nonpalpable benign breast lesions, comparison with wire localization, a clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(7): 3185-90.
- 19- Alamdaran SA, Farokh D, Haddad AS, Daghighi N, Modoodi E, Sadeghi R et al. Assessment of ultrasound/radioguided occult lesion localization in non-palpable breast lesions. *Asian Ocean J Nucl med Biol.* 2018; 6(1): 10-14.
- 20- Aguilar M, Alfaro S, Aguilar R. Radioguided localisation of non-palpable lesions of the breast in Costa Rica: review of results of our first 800 patients in private practice. *Ecancermedalscience.* 2017 Jun 8;11:745.
- 21- Ricart V, González P, Martínez C, Camps J, Forment M, Cano J et al. Cirugía guiada con radiotrazadores de lesiones de mama no palpables y del ganglio centinela. *Rev Senol Patol mamar.* 2013; 26(4): 121-28.
- 22- Dauway EL, Saunders R, Friedland J. Innovative diagnostics for breast cancer: New frontiers for the new millenium using radioactive seed localization (Surgical Forum: 85th Annual American College of Surgeons Clinic Congress, vol 50). Chicago, IL: American College of Surgeons, 1999.
- 23- Pouw B, De Wit-Van Der Veen LJ, Stokkel MP, Loo CE, Vrancken MJ et al. Heading toward radioactive seed localization in non palpable breast cancer surgery?. A meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2015. Feb; 111(2): 185-91.
- 24- Milligan R, Pieri A, Critchley A, Peace R, Lennard T, O'Donoghue JM et al. Radioactive seed localization compared with wire-guided localization of non-palpable breast carcinoma in breast conservation surgery. The first experience in the United Kingdom. *Br J Radiol.* 2018. Jan; 91(1081): 20170268.
- 25- Pouw B, Van der Ploeg IM, Muller SH, Valdés RA, Jansen LK, Oldenburg HS et al. Simultaneous use of an 125 I-seed to guide tumour excision and (99m)Tc-nanocolloid for sentinel node biopsy in non-palpable breast conserving surgery. *Eur J Oncol.* 2015; 41: 71-8.
- 26- Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Vrancken MJ. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *Breast J.* 2011. Nov-Dec; 17(6): 594-601.
- 27- McGhan LJ, McKeever SC, Pockaj BA. Radioactive seed localization for non-palpable breasts lesions: review of 1000 consecutive procedures at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(11): 711-15.
- 28- Chan BK, Wiseberg- Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Dec 31(12): CD009206.
- 29- Cheang E, Ha R, Thornton CM, Mango VL. Innovations in image-guided preoperative breast lesion localization. *Br J Radiol.* 2018. may; 91(1085): 20170740.
- 30- Follachio GA, Monteleone F, Meggiorini ML, Nusiner MP, De Felice C, De Vicentis G et al. Radio-localization of non-palpable breast lesions under ultrasonographic guidance: current status and future perspectives. *Curr Radiopharm.* 2017. Nov 10; 10(3): 178-183.
- 31- Luiten JD, Beek MA, Voogd AC, Gobardhan PD, Luiten EJ. Iodine seed-versus wire-guided localization in breast-conserving surgery for non-palpable ductal carcinoma in situ. *Br J Surg.* 2015. Dec; 102(13): 1665-9.
- 32- Giacalone PL, Bourdon A, Trinh PD, Taourel P, Rathat G, Sainmont M et al. Radioguided occult lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL) versus wire-guided localization plus sentinel node detection: a case control study of 129 unifocal pure invasive non-palpable breast cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2012. Mar; 38(3): 222-9.

- 33- Cernadas SE, Gómez A, Buján V, González R, García V, Martínez S et al. Resultados de la aplicación de la técnica SNOLL versus tumorectomía guiada con arpón en el cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56: 443-6.
- 34- Schwartz GF, Goldberg BB, Rifkin MD, D'Orazio SE. Ultrasonography: an alternative to x-ray guided needle localization of nonpalpable breast masses. *Surgery*. 1988. Nov; 104(5): 870-3.
- 35- Schwartz GF, Goldberg BB, Rifkin MD, D'Orazio SE. Ultrasonographic localization of non-palpable breast masses. *Ultrasound Med Biol*. 1988; 14 Suppl 1: 23-5.
- 36- Pan H, Wu N, Ding H, Ding Q, Dai J, Ling L, et al. Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2013. Sept 20; 8(9): e74028(1-8).
- 37- Ahmed M, Abdullah N, Cawthorn S, Usiskin SI, Douek M. Why should breast surgeons use ultrasound?. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145: 1-4.
- 38- López J, Escudero MD, González S, Bernal JC. Ventajas de la ecografía intraoperatoria en el manejo quirúrgico de las lesiones no palpables de la mama. *Rev Senol Patol Mama*. 2013; 26(3): 115-6.
- 39- Ramos M, Díaz JC, Ramos T, Ruano R, Aparicio M, Sancho M et al. Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer. *Breast*. 2013. Aug; 22(4): 520-24.
- 40- Larson KE, Jedeja P, Marko A, Jadeja V, Pratt D. Radiographically guided shave margins may reduce lumpectomy re-excision rates. *Breast J*. 2018; 00:1-3.
- 41- Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, De Wit RH, Bosch AM, De Widt- Lever LM et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT) trial: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013. Jan; 14(1): 48-54.
- 42- Eggerman H, Ignatov T, Beni A, Costa SD, Ortmann O, Ignatov A. Intraoperative ultrasound in the treatment of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013. Oct; 73(10): 128-34.
- 43- Ramos M, Díez JC, Ramos T, Ruano R, Sancho M, González-Orús JM. Intraoperative ultrasound in conservative surgery for non-palpable breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Surg*. 2014; 12(6): 572-7.
- 44- Paramo JC, Landeros M, McPhee MD, Mesko TW. Intraoperative ultrasound-guided excision of nonpalpable breast lesions. *Breast J*. 1999; 5(6): 389-94.
- 45- Rubio I, Hernández J, Asensio J, Santos A, Klimberg S. La ecografía intraoperatoria en la cirugía exéretica de la mama. *Cir Esp*. 2003; 74(4): 197-200.
- 46- Naz S, Hafeez S, Hussain Z, Hilal K. Negative predictive value of ultrasound in predicting tumor-free margins in specimen sonography. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017. Dec; 27(12): 747-750.
- 47- Karadeniz G, Emre AU, Bahadir B, Ozkan S. Surgeon performed continuous intraoperative ultrasound guidance decreases re-excisions and mastectomy rates in breast cancer. *The Breast*. 2017; 33: 23-28.
- 48- Karadeniz G, Ugur A, Bahadir B, Gencoglu A. Surgeon performed intraoperative guidance with real-time specimen scanning may allow selective cavity shavings to reduce positive margins rates. *The Breast*. 2017. 32S1: S78-S132.
- 49- Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB, Schreurs WH, Van Der Veen H, De Lange De Klerk ES et al. A comparison of three methods for non palpable breast cancer excision. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(2): 109-115.
- 50- Ahmed M, Douek M. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013. Aug; 140(3): 435-46.
- 51- Duck Y, Jin Y, Hoon D, Su S, Choi H, Ju D et al. Comparison of outcomes of surgeon-performed

- intraoperative ultrasonography-guided wire localization and preoperative wire localization in nonpalpable breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery. A retrospective cohort study. *Medicine*. 2017; 96: 50
- 52- James TA, Harlow S, Sheehey-Jones J, Hart M, Gaspari C, Stanley M et al. Intraoperative ultrasound versus mammographic needle localization for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(5): 1164-69.
- 53- Krekel NM, Lopes Cardozo AM, Muller S, Bergers E, Meijer S, Van Den Tol MP. Optimising surgical accuracy in palpable breast cancer with intraoperative breast ultrasound-feasibility and surgeons' learning curve. *Eur J Surg Oncol*. 2011. Dec; 37(12): 1044-50.

Fig 1. Lesión intraductal

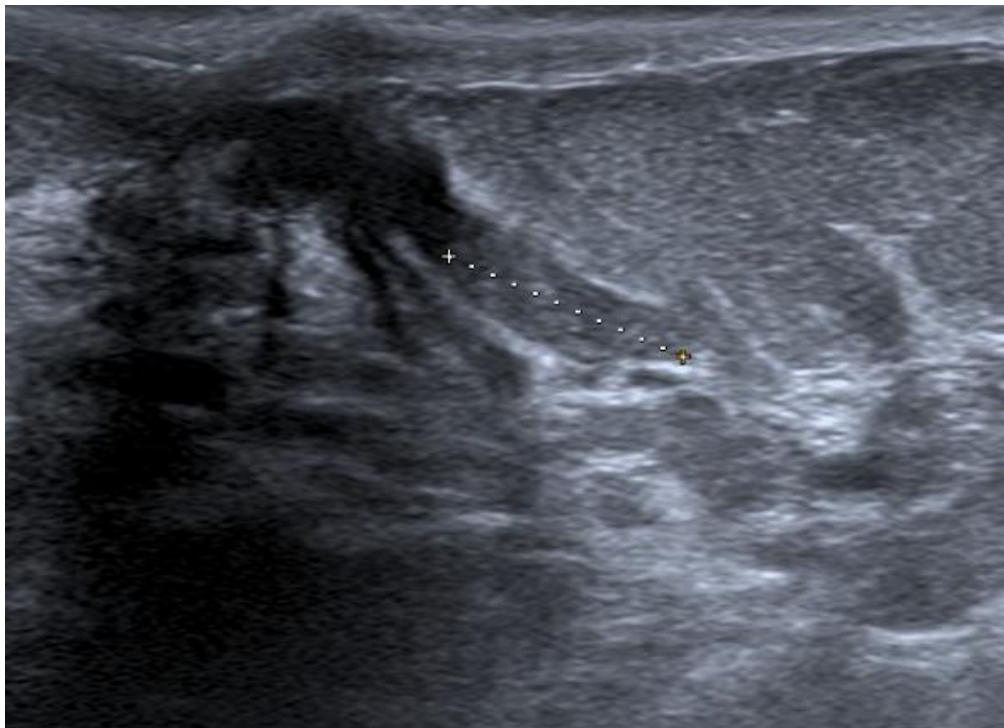


Fig 2. Localización preoperatoria de nódulo maligno.

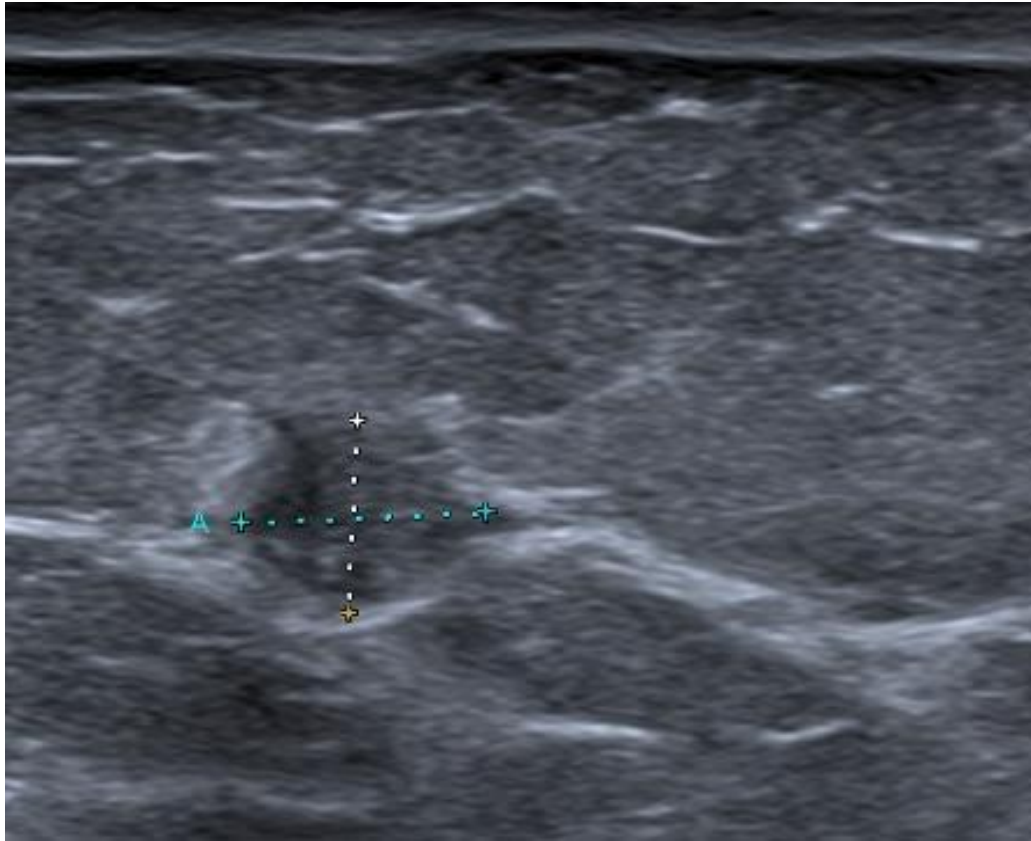


Fig 3. Comprobación radiológica de la exéresis completa del nódulo maligno.

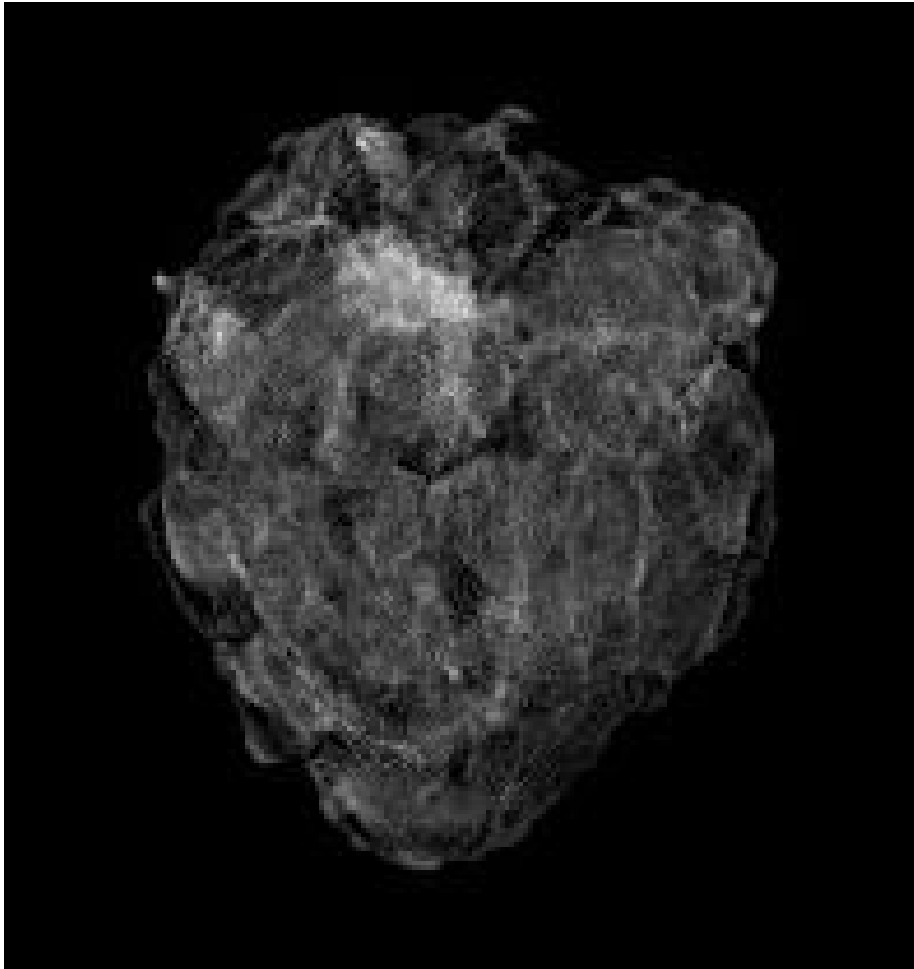


Fig 4. Paciente con respuesta completa tras quimioterapia neoadyuvante donde sólo se identifica el marcador metálico colocado previo al tratamiento quimioterápico.

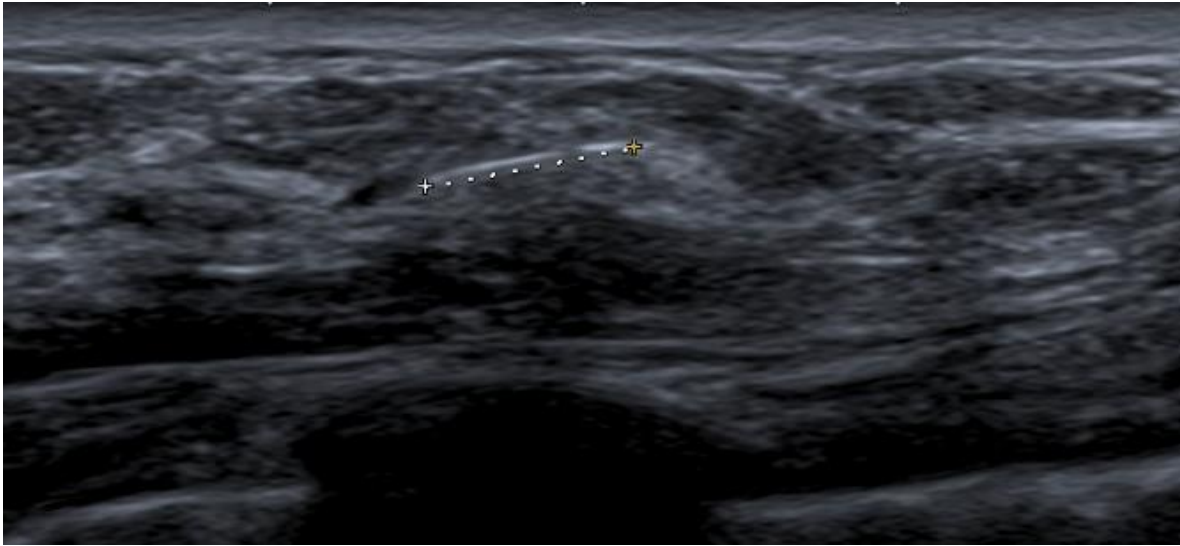


Fig 5. Comprobación radiológica de la correcta exéresis del marcador metálico en la paciente con respuesta completa tras quimioterapia neoadyuvante.

