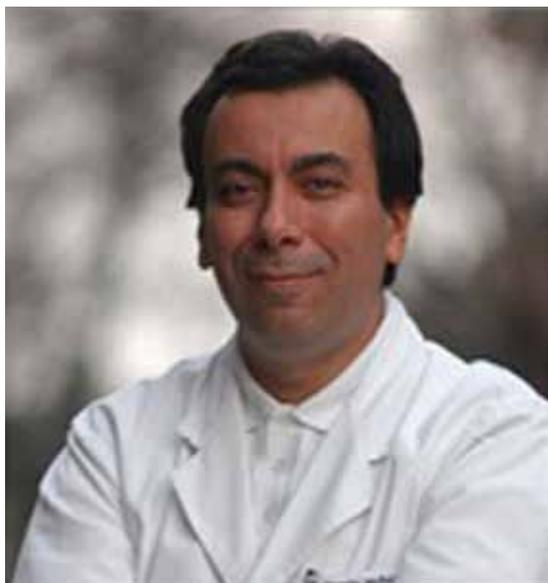


## Editorial

# XXXIV Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología

---



Es un honor y privilegio invitarlos al XXXIV Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología que se realizará en Viña del Mar, entre el 30 de noviembre y el 3 de diciembre de 2013, y que este año por primera vez lo estamos realizando en forma conjunta con la Sociedad Chilena de Climaterio, Sociedad Chilena de Medicina Reproductiva, Sociedad Chilena de Ginecología Oncológica y Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico y Terapia Prenatal.

Porque entendemos el valor del trabajo en equipo, esta organización conjunta es el reflejo del espíritu colaborativo de nuestra sociedad científica. SOCHOG – en su rol de sociedad madre de la especialidad – asume y entiende la importancia de incorporar en sus actividades y medios de comunicación a todas las sociedades científicas derivadas de la ginecología y obstetricia. Así como a la Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico y Terapia Prenatal.

El éxito de este trabajo mancomunado ha permitido, entre otros aspectos, contar con un programa científico de primer nivel donde se abordarán todas las áreas de nuestra especialidad, y donde contaremos con los máximos exponentes mundiales de cada una de ellas. Los invitados son todos líderes de opinión en sus respectivas áreas, y nos contarán los avances más recientes de la obstetricia y ginecología mundial. En total serán 12 invitados internacionales que participarán de este congreso.

Asimismo, tendremos el honor de tener la presencia del Dr. Sabaratnam Arulkumaran, Presidente de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), y la Dra. Jeanne Conry, Presidenta del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG).

En nuestras actividades incluiremos conferencias plenarias, sesiones temáticas de las especialidades, talleres y simposios. En esta oportunidad realizaremos, además, Reuniones de Consenso Latinoamericanas en ultrasonido de piso pélvico y en diagnóstico prenatal no invasivo.

Desde un punto de vista logístico – y dado que cada año hemos ido superando la cantidad de asistentes en nuestros congresos – en esta ocasión y en forma inédita realizaremos un evento de este tipo de manera simultánea en dos hoteles.

Tenemos contemplado que asistan alrededor de 1000 profesionales de la especialidad. Por lo tanto, este evento será además un excelente punto de encuentro con los colegas de Chile y de Latinoamérica. Para lo cual hemos preparado, además, diferentes actividades sociales.

Los invitamos a organizar sus agendas y a programarse para este gran congreso. Esperamos contar con todos ustedes.

Un fraternal abrazo.  
Dr. Hernán Muñoz S.  
Presidente. Sociedad Chilena  
de Obstetricia y Ginecología.

## Trabajos Originales

# Sacrocolpopexia laparoscópica para el tratamiento del prolapso apical: resultados y seguimiento a largo plazo

Claudia López R.<sup>1</sup>, Carolina Cifuentes P.<sup>2</sup>, José De Los Ríos P.<sup>1</sup>, Gustavo Calle G.<sup>1</sup>, Juan Castañeda R.<sup>1</sup>, Luis Almanza P.<sup>1</sup>, Ricardo Vásquez R.<sup>1</sup>, Adriana Arango M.<sup>1</sup>, Luis Jiménez Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endoscopia Ginecológica, Clínica del Prado, <sup>2</sup>Programa de Cirugía Endoscópica Ginecológica. Universidad CES, Medellín, Colombia.

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar los resultados subjetivos, anatómicos y funcionales a largo plazo de las pacientes sometidas a sacrocolpopexia laparoscópica para manejo de prolapso apical. **Métodos:** Estudio observacional con pacientes a quienes se les hizo sacrocolpopexia laparoscópica entre febrero de 2006 y diciembre de 2012, en tres centros. El nivel de soporte del piso pélvico se midió mediante la escala de cuantificación del prolapso de órganos pélvicos (POP-Q). Los resultados funcionales se evaluaron mediante un cuestionario de síntomas intestinales, urinarios, sexuales y de molestias físicas. También se estimó la satisfacción global de las pacientes con una escala de uno a diez. **Resultados:** Se realizó sacrocolpopexia laparoscópica a 68 pacientes, pero el seguimiento fue posible sólo en 24. Ninguna paciente tuvo prolapso apical postoperatorio. El punto C medio del POP-Q fue -6,8 cm. Se observó mejoría importante con respecto a los síntomas subjetivos de prolapso con reducciones significativas en las puntuaciones del cuestionario en el seguimiento postoperatorio. La satisfacción fue en promedio de 9,1. La incontinencia urinaria preoperatoria se resolvió en el 35 % de las que la reportaron, sin necesidad de cirugía de continencia concomitante. No hubo complicaciones a corto plazo. A largo plazo hubo una hernia incisional en el sitio del trocar y una obstrucción intestinal por la malla. **Conclusión:** La sacrocolpopexia laparoscópica es un tratamiento quirúrgico seguro y eficaz para el prolapso apical post-histerectomía. Proporciona un excelente soporte apical y buen nivel de satisfacción, con una mejoría general de los síntomas de prolapso.

**PALABRAS CLAVE:** *Sacrocolpopexia, laparoscopia, prolapso de órganos pélvicos, prolapso de cúpula vaginal*

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the long-term subjective, anatomical and functional outcomes after laparoscopic sacrocolpopexy for apical prolapse. **Methods:** An observational study of women undergoing laparoscopic sacrocolpopexy between February 2006 and December 2012 was undertaken, at three centers. Pelvic organ support was assessed objectively using the pelvic organ prolapse quantification scale (POP-Q). Functional outcomes were assessed using a questionnaire of bowel, urinary, sexual and physical discomfort symptoms postoperatively. Also was assessed the overall satisfaction of surgery with a scale of one to ten. **Results:** During the period of the study, sacrocolpopexy was done in 68 patients, but follow-up was possible only in 24. At a mean follow up of 34 months, all 24 women had stage 0 vault support with point C of the POP-Q score averaging -6.8 cm. Subjective improvements in prolapse symptoms were observed with significant reductions in the questionnaire scores. The satisfaction measured with visual scale averaged 9.1. Fifteen women

reported stress urinary incontinence before sacrocolpopexy, and it was resolved in 35% without concomitant continence surgery. New onset incontinence was reported in two women. There were no intraoperative and perioperative complications. The long term complications were an incisional hernia on the trocar port site and bowel obstruction caused by the mesh that needed intestinal resection. *Conclusions:* Laparoscopic sacrocolpopexy is a safe and effective surgical treatment for post-hysterectomy apical prolapse. It provides excellent apical support and good level of satisfaction, with overall improvement in prolapse symptoms.

**KEY WORDS:** *Sacrocolpopexy, laparoscopy, pelvic organ prolapsed, vaginal vault prolapse*

## INTRODUCCIÓN

El prolapso del ápex vaginal después de histerectomía es una patología con impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres, debido a su asociación con disfunción sexual, anorrectal y urinaria. Tiene una incidencia desconocida, sin embargo, en la literatura se ha estimado que se encuentra entre 0,36 a 3,6 por 1.000 mujeres/año, con una incidencia acumulada del 0,5% (1).

Si bien se han descrito varias técnicas para la corrección del prolapso apical, la sacrocolpopexia abdominal, se ha considerado el estándar de oro, con tasas de éxito reportadas en la literatura entre 70 y 100%. Cuando se le compara con la fijación al ligamento sacroespinoso por vía vaginal, se observan menores tasas de recurrencia y de dispareunia postoperatorias para la sacrocolpopexia (2).

El abordaje laparoscópico fue descrito por primera vez en 1994 por Nezhat y cols (3). La literatura dispone de un solo ensayo clínico aleatorizado que compara la técnica laparoscópica con la sacrocolpopexia por laparotomía y que demuestra equivalencia clínica entre los dos procedimientos al año de seguimiento (4). No se cuenta aún con datos de seguimiento de estas pacientes después de un año de la intervención.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar a largo plazo los resultados anatómicos, funcionales y de satisfacción, en las pacientes sometidas a sacrocolpopexia laparoscópica para el tratamiento del prolapso apical post-histerectomía.

## PACIENTES Y MÉTODOS

*Selección de pacientes:* Se revisaron los registros de sacrocolpopexias laparoscópicas realizadas entre febrero de 2006 y diciembre de 2012 en tres centros de Medellín, Colombia (Clínica del Prado, Clínica Medellín y Clínica Profamilia). Se examinaron los archivos clínicos en su totalidad para consignar los datos de la evaluación preoperatoria, la cual incluía historia médica detallada, edad, cirugías urológicas y ginecológicas previas, antecedentes obstétricos y aparición de menopausia. Del examen físico se tomaron los datos del índice de masa corporal y del tipo y grado de prolapso de acuerdo con la cla-

sificación de Baden-Walker que se utilizaba en ese entonces. Respecto al procedimiento quirúrgico, se registraron el tiempo operatorio, la pérdida sanguínea y las complicaciones intra y postoperatorias y el tiempo de hospitalización en el postoperatorio.

*Procedimiento:* La técnica de sacrocolpopexia utilizada, fue la propuesta por Wattiez y cols (5). La intervención fue practicada posterior a profilaxis antibiótica, con cateter vesical y bajo anestesia general. Se introdujo un separador maleable en la cúpula vaginal. Después de la creación del neumoperitoneo, se pasó endoscopio a través de puerto umbilical de 10 mm y se insertaron 3 trocares auxiliares de 5 mm, dos pararectales izquierdos, en flanco y fosa ilíaca respectivamente y otro pararectal derecho en la fosa ilíaca. En posición de Trendelenburg, se disecó el promontorio del sacro hasta localizar el ligamento longitudinal anterior, y posteriormente se incidió el peritoneo parietal desde el promontorio hasta el saco de Douglas en la pelvis menor en un trayecto medial al uréter y uterosacro derechos y lateral al meso-recto. Posteriormente, se disecó el peritoneo que recubría el ápex vaginal y se realizó disección sobre la superficie anterior de la vagina hasta localizar claramente la fascia pubocervical y en la cara posterior, hasta encontrar la fascia rectovaginal y los músculos elevadores del ano a lado y lado del recto. Hecha la disección se procedió a fijar un recuadro de malla de polipropileno (Gynemesh, Ethicon Inc) (6), macroporo y monofilamento de aproximadamente 3 x 3 cm a la porción disecada de la fascia pubocervical con 4 a 6 puntos de poliéster calibre cero (Ethibond, Ethicon Inc). Un fragmento de dicha malla en forma de "h" de 12 x 4 cm, cuyos extremos inferiores fueron fijados cada uno a los músculos elevadores del ano a cada lado; fueron usados 4 a 6 puntos para anclarla a la fascia rectovaginal en la cara posterior de la vagina y finalmente, el extremo superior de dicha malla fue fijado con uno o dos puntos al ligamento longitudinal anterior del sacro tras asegurarse de que la malla tenía la tensión suficiente para corregir el prolapso sin quedar con exceso de tensión. Por último, se cerró el peritoneo disecado con una sutura continua de poliglactina 2.0 (Vicryl, Ethicon Inc) recubriendo la totalidad de la malla para dejarla en posición retroperitoneal.

**Evaluación postoperatoria.** Posterior a la recopilación de la información se creó una base de datos y se contactó telefónicamente a las pacientes para que asistieran a una cita de control. En dicha visita médica de seguimiento se evaluaron los diferentes desenlaces:

1. **Cuestionario sobre síntomas actuales:** Se realizó un cuestionario para medir el éxito quirúrgico subjetivo en todas las pacientes. Las variables evaluadas incluían síntomas urinarios, digestivos y de función sexual entre otros, antes y después de la cirugía

2. **Examen físico y medición del POP-Q:** La tasa de recurrencia de prolapso fue evaluada mediante examen físico con el sistema POP-Q. La principal medida objetiva para considerar un resultado como exitoso fue la ausencia de prolapso de cúpula vaginal postoperatoria teniendo en cuenta la medición del punto C. También se registró la presencia de prolapso en otro compartimiento.

3. Se actualizaron datos de seguimiento y se interrogó sobre necesidad de cirugías posteriores a la sacrocolpopexia.

4. Se solicitó cuantificar el grado de satisfacción con la cirugía realizada. La satisfacción con respecto a la cirugía fue evaluada por medio de una escala de uno a diez.

## RESULTADOS

Después de revisar las historias clínicas en su totalidad, se encontraron 68 pacientes que se sometieron a sacrocolpopexia laparoscópica, de estas sólo fue posible contactar a 24 mujeres para que asistieran a seguimiento.

**Datos demográficos.** Veinticuatro mujeres, con una edad media de 63 años fueron incluidas. En el grupo de estudio, la paridad media fue de 4,3 con promedio de partos vaginales de 3,5 y cesáreas 0,04. Las características demográficas preoperatorias de la población de estudio se muestran en la Tabla I.

**Datos del procedimiento quirúrgico.** Todos los

procedimientos fueron completados por vía laparoscópica, ninguna paciente requirió laparoconversión. En cuanto a las cirugías ginecológicas previas a la sacrocolpopexia laparoscópica, a 11 mujeres (46%) se les había realizado anteriormente una intervención quirúrgica para corrección de prolapso (histerectomía vaginal más corrección de celes: 30%; colporrafía anterior y posterior: 13%; sacrocolpopexia laparoscópica: 4%) y a 9 pacientes (38%) alguna cirugía para incontinencia urinaria (TVT: 4%; Burch: 33%). El tipo de histerectomía previa a la sacrocolpopexia laparoscópica fueron: abdominal 63%, vaginal 29% y laparoscópica 8%. A 13 mujeres (54,2%) se les realizaron procedimientos adicionales a la sacrocolpopexia y a 11 sacrocolpopexias puras (45,8%). A 18 pacientes (75%) se les colocó malla Gynemeh PS y a las 6 restantes de Prolene (25%); 33% de las pacientes fueron manejadas ambulatoriamente en el postoperatorio, el resto tuvo una estancia hospitalaria de 1 día. Las variables del procedimiento quirúrgico se describen en la Tabla II.

**Cuestionario.** El tiempo de seguimiento de las pacientes fue en promedio de 34 meses. Las 24 mujeres que estaban disponibles para el seguimiento completaron el cuestionario de percepción subjetiva de los síntomas postoperatorios y de satisfacción. El grado de satisfacción después de la cirugía medido con escala de uno a diez fue en promedio de 9,1 (rango: 1 a 10). De las 24 pacientes que reportaron sensación de masa genital previa al procedimiento, el 87,5% experimentaron mejoría total y 4% refirieron mejoría parcial, con cura subjetiva de 91,5%. La evaluación de los síntomas respecto a lo registrado previo a la cirugía se observa en la Tabla III. En 15 pacientes refirieron incontinencia urinaria de esfuerzo antes de la intervención, y después de la cirugía 35% manifestaron mejoría total y 29% parcial; de estas pacientes, solo una tuvo cirugía de continencia concomitante. Dos pacientes experimentaron incontinencia urinaria de novo. Los síntomas de novo que aparecieron después de la cirugía se presentan en Tabla IV.

**Tabla I**  
**VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

Variable	Promedio (rango)
Edad	62,7 (54-81)
Número de embarazos	4,3 (1-14)
Número de partos vaginales	3,5 (1-12)
Número de cesáreas	0 (0-1)
Peso	62,3 (45-87)
IMC	25,6 (18-37)

IMC: Índice de masa corporal.

**Tabla II**  
**VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO**

Variable	Promedio (rango)
Tiempo quirúrgico (minutos)	150 (105-260)
Pérdida sanguínea (ml)	17 (5-50)
Días de hospitalización	0,6 (0-1)
Satisfacción resultado quirúrgico (EVA 1-10)	9,1 (1-10)

EVA: escala visual análoga.

**Tabla III**  
**EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA**

Síntoma	Antes de la cirugía		Después de la cirugía		
	Con síntomas n (%)	Mejoría total n (%)	Mejoría parcial n (%)	Sin cambios n (%)	Peor n (%)
Peso pélvico	17 (70,8)	14 (82)	2 (12)	1 (6)	0
Sensación de masa	24 (100)	21 (87,5)	1 (4)	2 (8)	0
Dificultad para orinar	8 (33)	8 (100)	0	0	0
IU esfuerzo	17 (70)	6 (35)	5 (29)	3 (17,6)	3 (17,6)
IU urgencia	15 (62,5)	3 (20)	1 (6,6)	9 (60)	2 (13,3)
Constipación	10 (41,6)	0	0	7 (70)	3 (30)
I fecal	3 (12,5)	1 (33)	0	0	2 (66)
Dispareunia	3 (12,5)	1 (33)	0	2 (66)	0
Lumbalgia	2 (8,3)	0	0	2 (100)	0
ITU a repetición	10 (41,6)	2 (20)	3 (30)	4 (40)	1 (10)

IU: incontinencia urinaria. ITU: infección del tracto urinario. I: incontinencia.

**Tabla IV**  
**SÍNTOMAS DE NOVO DESPUÉS DE LA CIRUGÍA**

Síntomas	Antes	Después
	Sin síntoma antes de la cirugía n (%)	Con síntomas después de la cirugía n (%)
Incontinencia urinaria de esfuerzo	7 (29,1)	2 (28)
Incontinencia urinaria de urgencia	9 (37,5)	3 (33)
Incontinencia fecal	21 (87,5)	2 (9,5)
Dispareunia	13 (54,1)	2 (15,3)

*Evaluación postoperatoria del prolapso* (medición POP-Q). Antes de la intervención, la mayoría de mujeres tenían un descenso significativo de la cúpula vaginal (Tabla V). En la visita de seguimiento se realizó medición de acuerdo al sistema POP-Q a todas las pacientes. La medición del punto C fue en promedio de -6,8. Ninguna mujer presentó prolapso apical después de la intervención. Lo cual significa una cura objetiva del 100%. Los valores medios de los puntos Aa, Ba, Ap y Bp, fueron -2,5, -2,4, -2,7 y -2,6 que en promedio hablaría de un prolapso anterior o posterior estadio I (Tabla VI). No se presentaron recurrencias de prolapso apical.

*Intervenciones posteriores.* Una paciente al año de la sacrocolpopexia requirió colporrafia anterior y posterior por cistorrectoenteroceles. A 3 pacientes, después de la intervención, se les realizó cabestrillo suburetral por incontinencia urinaria de esfuerzo.

*Complicaciones.* No se observaron complicaciones intraoperatorias ni en el postoperatorio inmediato. A largo plazo, se presentaron una hernia

**Tabla V**  
**GRADO DE PROLAPSO ANTES DE LA CIRUGÍA SEGÚN CLASIFICACIÓN BADEN-WALKER**

Grado de prolapso	n (%)
1	1 (4)
2	1 (4)
3	20 (84)
4	2 (8)

**Tabla VI**  
**MEDIDAS POP-Q POSOPERATORIAS**

POP-Q				
Aa	Ba	C	Ap	Bp
-2,5	-2,4	-6,8	-2,7	2,6
R: 1 a -3	R: 1 a -3	R: -5 a -9	R: -2 a -3	R: -2 a -3

R: rango.

en el sitio del trocar y una obstrucción intestinal ocasionada por la malla, que requirió resección, tres años después de la cirugía.

## DISCUSIÓN

La sacrocolpexia es el tratamiento quirúrgico de elección recomendado para el manejo del prolapso de cúpula vaginal, como se demostró al compararlo con la fijación al ligamento sacroespinoso por vía vaginal (2). Se ha demostrado equivalencia clínica al año de seguimiento, entre la vía laparoscópica y la vía abdominal en un ensayo clínico aleatorizado (4).

Muchos autores han publicado su experiencia con la sacrocolpexia laparoscópica para el tratamiento de prolapso de cúpula posthisterectomía, concluyendo que es un tratamiento quirúrgico seguro y eficaz, que proporciona un excelente soporte apical (7-16). Las tasas de curación objetiva para sacrocolpexia laparoscópica publicadas por la literatura son del 75% al 100%, con tasas de curación subjetiva que van desde 89% a 98% (17).

Nuestro estudio, que tuvo un tiempo de seguimiento en promedio de 34 meses, apoya los resultados de los trabajos previos, y demuestra que la sacrocolpexia laparoscópica es una técnica fiable y útil, que ofrece un excelente soporte apical confirmado por un punto C del POP-Q en -6,8. El resultado para el soporte anterior y posterior fue menos predecible. Los valores medios de los puntos Aa, Ba, Ap y Bp fueron en promedio correspondientes a un prolapso anterior o posterior estadio I.

Es de destacar la escasa pérdida sanguínea de 17 ml (rango: 5 y 50 ml), dentro de los límites reportados en otros estudios (4). El tiempo quirúrgico fue 157 minutos en promedio. Los tiempos operatorios para la sacrocolpexia laparoscópica informados por la literatura se encuentran entre 97-269 minutos, que por supuesto están sujetos a los diferentes niveles de la experiencia del cirujano, y a los procedimientos concomitantes realizados (17,18). El tiempo de estancia hospitalaria en nuestra experiencia fue corto de 0,6 días (rango: 0 a 1), lo cual deriva en menor riesgo de complicaciones secundarias al reposo prolongado en cama en el postoperatorio y en menores costos. Otros reportes en la literatura muestran estancias hospitalarias mayores de en promedio dos días (4), así que nuestros resultados apoyan un tiempo menor de hospitalización sin efectos adversos en las pacientes.

Por otro lado, los síntomas de prolapso tuvieron una mejoría global acorde con lo que muestran otros trabajos en sus cuestionarios de calidad de

vida (11-12). Como se mencionó, de las 15 pacientes que refirieron incontinencia urinaria de esfuerzo antes de la intervención, 35% manifestaron mejoría total y 29% parcial, después de la cirugía. De estas pacientes, solo una tuvo cirugía de continencia urinaria concomitante. Un estudio prospectivo previo al nuestro, evidenció resolución de la incontinencia urinaria en la mitad de sus pacientes sin necesidad de cirugía de continencia concomitante (11). Mientras que otro estudio retrospectivo de cohortes que evaluó la incidencia de incontinencia después de sacrocolpexia laparoscópica en mujeres con pruebas preoperatorias urodinámicas de incontinencia de estrés con reducción del prolapso negativas, observó que después de al menos 1 año de seguimiento, aproximadamente una de cada seis mujeres finalmente se sometieron a una cirugía de cabestrillo (19). La realización de procedimientos de continencia de rutina concomitantes, en el momento de sacrocolpexia laparoscópica sigue siendo un área de controversia, los estudios aleatorizados en sacrocolpexia abdominal han obtenido resultados contradictorios (20-21). Hacen falta estudios aleatorizados en sacrocolpexia laparoscópica con respecto a la cirugía de incontinencia profiláctica.

Una revisión realizada por Ganatra y cols (18), mostró en los estudios analizados, un nivel medio de satisfacción de las pacientes de 94,4%. En nuestro trabajo, el grado de satisfacción también fue aceptable y fue en promedio de 9,1 sobre 10.

En los estudios disponibles la recurrencia de prolapso apical se presentó en un rango entre 0 y 44% (18). En nuestra experiencia no se presentaron recurrencias de prolapso del ápex vaginal. En la revisión de Ganatra y cols (18), se presentó disfunción intestinal postoperatoria, incluyendo estreñimiento, dolor anal e incontinencia fecal en el 9,8% de las pacientes (rango: 0-25%). En nuestros resultados, el 9,5% de las pacientes presentó incontinencia fecal de novo. En varios estudios (12,18), la función sexual postoperatoria fue evaluada con un 8% (0-47%) de las pacientes tenían disfunción sexual después de sacrocolpexia laparoscópica. En nuestro estudio, 13 pacientes tenían vida sexual activa, y de estas 2 (15%) refirieron aparición de dispareunia posterior a la cirugía. Diferentes estudios han evaluado la función sexual postoperatoria, encontrando en el 8% de las pacientes (rango: 0-47%) disfunción sexual después de la sacrocolpexia laparoscópica (12,18).

Es necesario un período de seguimiento más largo para sacar conclusiones más firmes con respecto a la tasa de prolapso recurrente y a las complicaciones asociadas a la malla.

## CONCLUSIÓN

La sacrocolpopexia laparoscópica para el tratamiento del prolapso apical después de histerectomía, ofrece buenos resultados objetivos a largo plazo, con adecuado nivel de satisfacción, baja recurrencia, poca morbilidad y calidad de vida aceptable.

## REFERENCIAS

- Dällenbach P, Kaelin-Gambirasio I, Jacob S, Dubuisson JB, Boulvain M. Incidence rate and risk factors for vaginal vault prolapse repair after hysterectomy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1623-9.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD004014.
- Nezhat CH, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic sacral colpopexy for vaginal vault prolapse. *Obstet Gynecol* 1994;84:885-8.
- Freeman RM, Pantazis K, Thomson A, Frappell J, Bombieri L, Moran P, Slack M, Scott P, Waterfield M. A randomised controlled trial of abdominal versus laparoscopic sacrocolpopexy for the treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: LAS study. *Int Urogynecol J* 2013;24:377-84.
- Wattiez A, Canis M, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA. Promontofixation for the treatment of prolapse. *Urol Clin North Am* 2001;28:151-7.
- Agarwala N, Hasiak N, Shade M. Laparoscopic sacral colpopexy with Gynemesh as graft material: experience and results. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:577-83.
- Sundaram CP, Venkatesh R, Landman J, Klutke CG. Laparoscopic sacrocolpopexy for the correction of vaginal vault prolapse. *J Endourol* 2004;18:620-3.
- Ross JW, Preston M. Laparoscopic sacrocolpopexy for severe vaginal vault prolapse: 5-year outcome. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:221-6.
- Cosson M, Rajabally R, Bogaert E, Querleu D, Crépin G. Laparoscopic sacrocolpopexy, hysterectomy, and Burch colposuspension: feasibility and short-term complications of 77 procedures. *JLS* 2002;6:115-9.
- Higgs PJ, Chua HL, Smith AR. Long term review of laparoscopic sacrocolpopexy. *BJOG* 2005;112:1134-8.
- North C, Ali-Ross N, Smith A, Reid F. A prospective study of laparoscopic sacrocolpopexy for the management of pelvic organ prolapse. *BJOG* 2009;116:1251-7.
- Price N, Slack A, Jackson SR. Laparoscopic sacrocolpopexy: an observational study of functional and anatomical outcomes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011;22:77-82.
- Chan CM, Liang HH, Go WW, To WW, Mok KM. Laparoscopic sacrocolpopexy for uterine and post-hysterectomy prolapse: anatomical and functional outcomes. *Hong Kong Med J* 2011;17:301-5.
- Bojahr B, Tchatchian G, Waldschmidt M, Ohlinger R, De Wilde RL. Laparoscopic sacropexy: a retrospective analysis of the subjective outcome in 310 cases. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:538426.
- Granese R, Candiani M, Perino A, Romano F, Cucinella G. Laparoscopic sacrocolpopexy in the treatment of vaginal vault prolapse: 8 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:227-31.
- Sabbagh R, Mandron E, Piusan J, Brychaert PE, Tu le M. Long-term anatomical and functional results of laparoscopic promontofixation for pelvic organ prolapsed. *BJU Int* 2010;106:861-6.
- Frick AC, Paraiso MF. Laparoscopic management of incontinence and pelvic organ prolapse. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:390-400.
- Ganatra AM, Rozet F, Sanchez-Salas R, Barret E, Galiano M, Cathelineau X, Vallancien G. The current status of laparoscopic sacrocolpopexy: a review. *Eur Urol* 2009;55:1089-103.
- Leruth J, Fillet M, Waltregny D. Incidence and risk factors of postoperative stress urinary incontinence following laparoscopic sacrocolpopexy in patients with negative preoperative prolapse reduction stress testing. *Int Urogynecol J* 2013;24:485-91.
- Costantini E, Zucchi A, Giannantoni A, Mearini L, Bini V, Porena M. Must colposuspension be associated with sacropexy to prevent postoperative urinary incontinence? *Eur Urol* 2007;51:788-94.
- Brubaker L, Cundiff GW, Fine P, Nygaard I, Richter HE, Visco AG, *et al.* Abdominal sacrocolpopexy with Burch colposuspension to reduce urinary stress incontinence. *N Engl J Med* 2006;354:1557-66.

## Trabajos Originales

# Incidencia de infección nosocomial quirúrgica en ginecología y obstetricia en un hospital comarcal

María Gádor Manrique F.<sup>1</sup>, Antonio González B.<sup>2</sup>, Longinos Aceituno V.<sup>1</sup>, Valojs González A.<sup>1</sup>, Rosario Redondo A.<sup>1</sup>, Leonardo Mauro Aisa<sup>1</sup>, Luís Delgado M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa, Almería-Andalucía. España.

## RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones nosocomiales en Obstetricia y Ginecología son causa importante de morbilidad y mortalidad, siendo las más frecuente las de localización quirúrgica. **Objetivo:** Analizar la incidencia de infecciones nosocomiales relacionadas con las intervenciones mayores más frecuentemente realizadas en Obstetricia y Ginecología. **Métodos:** Estudio prospectivo de 715 pacientes intervenidas de cesárea o histerectomía abdominal o vaginal, en el Hospital La Inmaculada de Huércal-Overa (Almería, España) en el periodo comprendido entre el 31 de octubre de 2008 y de 30 de agosto de 2011. Se han analizado como variables la Incidencia Acumulada y la Densidad de Incidencia para cada tipo de infección nosocomial detectada, independientemente para cada tipo de intervención. También se han calculado las incidencias ajustadas por el índice NNIS (Nacional Nosocomial Infection Surveillance System). **Resultados:** Se detectaron 30 infecciones nosocomiales (4,2%). La infección nosocomial diagnosticada con mayor frecuencia fue la endometritis tras cesárea, siendo el microorganismo más frecuentemente detectado la Escherichia Coli. **Conclusiones:** Las infecciones nosocomiales, en concreto las infecciones de localización quirúrgica, son un problema potencialmente grave y relativamente frecuente, que se relaciona con una mayor morbilidad, siendo importante realizar una profilaxis adecuada y una correcta vigilancia para el diagnóstico e instauración precoz del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** *Infección nosocomial, herida quirúrgica, cesárea, histerectomía*

## SUMMARY

**Introduction:** Nosocomial infections in obstetrics and gynecology are an important cause of morbidity and mortality, the most frequent in the surgical site. **Objective:** To analyze the incidence of nosocomial infections related to major interventions most frequently performed in the service of Obstetrics and Gynaecology. **Methods:** Prospective study of 715 patients undergoing surgery, of caesarean section and abdominal or vaginal hysterectomy at the Hospital La Inmaculada of Huerca-Overa (Almería, Spain) in the period from October 31, 2008 and August 30, 2011. Variables were analyzed as Cumulative Incidence and Incidence Density for each type of nosocomial infection detected, separately for each type of intervention. Also calculated adjusted incidences NNIS index (Nacional Nosocomial Infection Surveillance System). **Results:** We detected 30 nosocomial infections (4.2%). The nosocomial infection most frequently diagnosed in our study was the endometritis after cesarean, being the most frequent microorganism detected E. Coli. **Conclusions:** Nosocomial infections, particularly surgical site infections are a potentially serious problem and relatively frequent, which is related to increased morbidity, is important to perform adequate prophylaxis and make a correct surveillance for diagnosis and an early start of treatment.

**KEY WORDS:** *Nosocomial infection, surgical wound, cesarean, hysterectomy*

## INTRODUCCIÓN

Según la OMS la infección nosocomial (IN) se puede definir como una infección contraída en el hospital por un paciente hospitalizado, la cual no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del ingreso. Comprende también las infecciones contraídas en el hospital, pero que debutan después del alta hospitalaria (1).

Pese al importante avance en tratamientos antibióticos y al mayor grado de control, la IN sigue siendo relevante. Se calcula que un promedio de 8,7% de los pacientes hospitalizados van a desarrollar alguna IN, siendo muy variable en función del hospital, de la especialidad y del tipo de pacientes atendidos. La tasa de mortalidad puede llegar al 1 - 4% (2).

Entre los pacientes intervenidos, las IN suponen la complicación más frecuente, y la que se relaciona con una mayor morbimortalidad, y por consiguiente una mayor estancia hospitalaria y un mayor gasto sanitario.

En EEUU se estima que las infecciones nosocomiales quirúrgicas (INQ) son responsables de 20.000 muertes hospitalarias anuales, y producen un incremento de la estancia hospitalaria en 7,3 días con un coste adicional de unos 3000 dólares por paciente (3).

Por ello supone una prioridad establecer medidas para su disminución, tales como: vigilancia epidemiológica: el estudio EPINE (4) (Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España) realiza anualmente una encuesta transversal para determinar la prevalencia de IN en cada centro, programas de prevención, e identificación precoz de las IN instaurando el tratamiento antibiótico adecuado cuanto antes. La implantación de sistemas adecuados de vigilancia y control consigue reducir las cifras globales de incidencia de INQ entre 19 y 41% (5,6).

La prevalencia de INQ varía en función del tipo de cirugía (limpia, limpia-contaminada, contaminada o sucia). Se considera que las intervenciones quirúrgicas mayores más frecuentemente realizadas en ginecología y obstetricia (cesáreas e histerectomías) son principalmente cirugía limpia-contaminada (7), o contaminada en casos de cirugía vaginal.

En España se calcula una incidencia de INQ en Obstetricia y Ginecología cercana al 5% (8). Las IN en este ámbito se dividen en:

- *Infección de localización quirúrgica (ILQ):* secreción purulenta, absceso o celulitis difusa en el sitio de la intervención quirúrgica en el curso de un mes posterior a la cirugía (ILQ superficial, ILQ profunda y ILQ de órgano).
- *Infección urinaria:* cultivo de orina positivo, al menos con 105 ufc/ml.
- *Infección respiratoria:* presenta 2 de los siguientes

signos-síntomas: tos, esputo purulento, nuevo infiltrado en radiografía de tórax compatible con infección.

- Infección del sitio de inserción de un catéter intravascular, detectado clínicamente.
- *Septicemia/bacteriemia:* fiebre o escalofríos, y hemocultivo positivo.
- *Endometritis:* cultivo de loquios positivo o confirmación anatomopatológica.

En Obstetricia y Ginecología, las INQ corresponden, en la mayoría de los casos, a patología polimicrobiana, siendo las más frecuentes la endometritis y la infección de la herida quirúrgica superficial.

El objetivo del estudio fue analizar la incidencia de IN relacionadas con las intervenciones más frecuentemente realizadas en el servicio de Obstetricia y Ginecología: cesáreas, histerectomías abdominales (incluyendo radicales) e histerectomías vaginales.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio de cohortes prospectivo sobre las pacientes intervenidas de cesáreas o histerectomías abdominales (incluyendo radicales) o vaginales, durante el periodo del 31 de Octubre de 2008 hasta el 30 de Agosto de 2011, en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital La Inmaculada de Huércal-Overa, Almería-Andalucía (España).

Se han analizado las siguientes variables: tipo de ingreso (urgente o programado), riesgo de base (índice ASA) (9), grado de contaminación de la cirugía, técnica quirúrgica, duración de la intervención, profilaxis antibiótica perioperatoria, microorganismos aislados en cultivos.

La recogida de información se ha realizado por el epidemiólogo del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital, obteniendo datos de la historia clínica, de la observación del propio paciente o a través de consultas con el personal facultativo del Servicio de Obstetricia y Ginecología.

Se realizó profilaxis antibiótica en todas las intervenciones analizadas, con 2 gramos de Amoxicilina-Clavulánico en las cesáreas y con 2 gramos de Cefazolina en las histerectomías, administrados en los 30 minutos anteriores a la cirugía, en dosis única (10). El lavado quirúrgico de piel se realiza con clorhexidina alcohólica al 2% y el de vagina con clorhexidina acuosa. Se administra heparina de bajo peso molecular, como profilaxis tromboembólica, durante 7 días. El sondaje vesical es retirado a las 6-12 horas tras la cesárea y a las 24 horas tras la histerectomía. El apósito que cubre la herida es retirado a las 48 horas en ambos casos, la herida no recibe ningún cuidado especial posteriormente.

Tras la intervención, la paciente recibió tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en casos de fiebre >38°C (exceptuando las primeras

24 horas), tras investigación del posible foco, realización de hemocultivo y urocultivo, siendo los antibióticos más frecuentemente utilizados la Gentamicina y la Clindamicina.

Se calcularon las siguientes medidas: la incidencia acumulada (IA) de IN (IA= enfermas intervenidas que desarrollan IN / total de enfermas intervenidas x 100) y la densidad de incidencia (DI) de IN (DI= infecciones nosocomiales que han desarrollado las pacientes intervenidas / días de estancia totales de las pacientes x 1000).

Dichas medidas fueron calculadas para la infección de localización quirúrgica (superficial, profunda y de órgano), infección urinaria y bacteriemia, independientemente para cada tipo de intervención (cesárea, histerectomía abdominal e histerectomía vaginal).

También se realizó el cálculo de las cifras de incidencia ajustadas por el índice NNIS, que define el riesgo de tener infección quirúrgica basándose en la determinación de tres parámetros: grado de contaminación de la cirugía, riesgo ASA (American Society Anesthesiologists) y duración de la intervención (9).

## RESULTADOS

Se realizaron un total de 1942 intervenciones en el periodo estudiado, incluyendo cirugía ginecológica, oncológica, vaginal, endoscópica, mamaria y cesáreas. Entre ellas, las cesáreas representan el 26,67% de las intervenciones, y las histerectomías abdominales y vaginales, el 7,98% y 2,06%, respectivamente.

En ese periodo se recogieron datos de 715 pacientes intervenidas de cesáreas o histerectomías (Tabla I), detectándose 30 IN, con una incidencia del 4,2%.

El tipo de ingreso fue programado en el 98,1% de las histerectomías y urgente en el 73,35% de las cesáreas. El riesgo de base fue leve en la mayoría de los casos (97,48%), y moderado en el 2,37% de las pacientes intervenidas, sólo se intervino una paciente con riesgo de base grave.

En relación al grado de contaminación, se realizaron intervenciones limpias-contaminadas en la mayoría de los casos, lo que corresponde a cesáreas e histerectomías abdominales. Las histerectomías vaginales corresponden a cirugía contaminada, y se detectó un caso de cirugía sucia por perforación de mucosa rectal durante una histerectomía vaginal (Tabla II).

En las 520 cesáreas, se detectaron 16 IN, de las cuales 9 fueron ILQ: 5 superficiales, 1 profunda y 3 de órgano. Se diagnosticaron además 7 endometritis.

En las 155 histerectomías abdominales, se detectaron un total de 13 IN, de las cuales 10 fueron

**Tabla I**  
**INTERVENCIONES REALIZADAS**  
**OBJETO DE ESTUDIO**

Intervenciones	n
Cesáreas	520
Histerectomías abdominales	155
Histerectomías vaginales	40
Total	715

**Tabla II**  
**INTERVENCIONES SEGÚN GRADO**  
**DE CONTAMINACIÓN DE LA CIRUGÍA**

Tipo de intervención	n
Limpia-contaminada (cesáreas e histerectomías abdominales)	670
Contaminada (histerectomías vaginales)	44
Sucia	1

ILQ: 3 superficiales, 3 profundas y 4 de órgano, se diagnosticaron además 2 infecciones de orina y 1 bacteriemia secundaria. Se realizaron 40 histerectomías vaginales, detectándose 1 IN, dicha infección correspondió a una infección urinaria (Tabla III).

La incidencia acumulada (IA) global de IN, en el periodo analizado, fue 4,2% de las pacientes intervenidas (Tabla IV), y la densidad de incidencia (DI) 8,52 episodios por 1000 pacientes-día.

En cesáreas, la IA de IN fue del 3,07% (Tabla IV), la IA de ILQ fue 1,73%, la IA de infección de tracto urinario y de bacteriemia fue 0%. La incidencia de IN en cesáreas según las categorías del índice de riesgo de National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) se presenta en la Tabla V.

En relación a las histerectomías abdominales la IA de IN fue 8,38% (Tabla IV). La IA de ILQ fue 6,45%. La IA de infección de tracto urinario fue 1,29% y de bacteriemia 0,64%. La incidencia de IN en histerectomías abdominales según las categorías del índice de riesgo de NNIS, y la evolución en los últimos años, se presenta en la Tabla VI.

En cuanto a las histerectomías vaginales la IA de IN fue 2,5% (Tabla IV), que corresponde con la IA de infección de tracto urinario. La IA de ILQ fue 0%. En el 92,52% de las intervenciones se realizó profilaxis antibiótica quirúrgica, siendo ésta adecuada en el 96,35% de las ocasiones.

De los antibióticos empleados de forma empírica, el más utilizado fue la Clindamicina en el periodo 2008-2009 (34,78%) y la Gentamicina en el periodo 2010-2011 (31,03%).

**Tabla III**  
**LOCALIZACIÓN DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL POR TIPO DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**

Localización	Cesáreas	Histerectomías abdominales	Histerectomías vaginales	Total
ILQ superficial	5	3	0	8
ILQ profunda	1	3	0	4
ILQ órgano	3	4	0	7
Endometritis	7	0	0	7
Infección urinaria	0	2	1	3
Bacteriemia secundaria	0	1	0	1
Total	16	13	1	30

ILQ: Infección de localización.

**Tabla IV**  
**INCIDENCIA ACUMULADA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL: 2008-2011**

Incidencia acumulada	2008-2011
Global de infección nosocomial	4,20% (30/715)
Infección nosocomial en cesáreas	3,07% (16/520)
Infección nosocomial en histerectomía abdominales	8,38% (13/155)
Infección nosocomial en histerectomía vaginales	2,5% (1/40)

**Tabla V**  
**INCIDENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL QUIRÚRGICA EN CESÁREAS SEGÚN LAS CATEGORÍAS DEL ÍNDICE DE RIESGO NNIS**

Infección nosocomial quirúrgica	Incidencia 2008-2011
Global	3,07
Índice NNIS 0	2,40
Índice NNIS 1	3,45
Índice NNIS 2	-

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance.

Se realizaron cultivos en el 79,8% de las infecciones detectadas. El 83,75% de los cultivos realizados fueron positivos. Los gérmenes más frecuentemente identificados fueron: E. Coli (n: 6), Enterococcus Faecalis (n: 5), Klebsiella Pneumoniae (n: 4), Staphylococcus Aureus (n: 2), Proteus Mirabilis (n: 2), Streptococcus Anginosus (n: 2), otros: Morganella Morgagni, Pseudomona Aureginosa.

**Tabla VI**  
**INCIDENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL QUIRÚRGICA EN HISTERECTOMÍAS ABDOMINALES SEGÚN LAS CATEGORÍAS DEL ÍNDICE DE RIESGO NNIS**

Infección nosocomial quirúrgica	Incidencia 2008-2011
Global	8,38
Índice NNIS 0	-
Índice NNIS 1	7,04
Índice NNIS 2	14,5

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance.

## DISCUSIÓN

Del 31 de Octubre de 2008 al 30 de Agosto de 2011, en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital La Inmaculada de Huércal-Overa, se han estudiado un total de 715 pacientes intervenidas de cesáreas e histerectomías. Se han detectado un total de 30 infecciones nosocomiales, lo que supone una incidencia del 4,20%, tasas similares a los datos recogidos actualmente en servicios de Obstetricia y Ginecología de hospitales españoles (4).

El riesgo de base se ha considerado leve en el 97,48% de las intervenciones realizadas. En cuanto al tipo de ingreso, ha sido programado en el 98,1% de las histerectomías y urgente en el 73,35% de las cesáreas.

Las infecciones nosocomiales más incidentes han sido las endometritis tras cesáreas, seguidas de infecciones de localización quirúrgica superficial. Es de destacar la baja incidencia de bacteriemias (un caso en el periodo referido) y de infecciones urinarias (también un sólo caso), lo que podría estar en relación con la retirada precoz de la sonda vesical.

La tasa de infección de herida quirúrgica se mantiene dentro de los estándares nacionales en las intervenciones de cesárea (estándar NNIS global España 2006: 2,48). Los indicadores referidos a las intervenciones por histerectomía abdominal se mantienen aún altos en relación a los indicadores estándares (estándar NNIS global España 2006: 2,99) (8).

Es de destacar también, el porcentaje de cultivos realizados en las infecciones detectadas (79,8%), y el gran rendimiento obtenido por éstos (83,75% de cultivos positivos).

## CONCLUSIONES

Las infecciones nosocomiales, especialmente las de localización quirúrgica, son un problema potencialmente grave y relativamente frecuente, que se relaciona con una mayor morbilidad. Por ello es importante realizar una correcta vigilancia para el diagnóstico e instauración precoz del tratamiento, así como una profilaxis adecuada.

## REFERENCIAS

1. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:108-13.
2. Geubbels EL, Nagelkerke NJ, Mintjes-De-Groot AJ, et al. Reduced risk of surgical site infections through surveillance in a network. *Int J Qual Health Care* 2006;18:127-33.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
4. Informe EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España). Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Disponible en: <http://www.sempsph.com>. 22º Estudio. España 2011
5. Llanos Méndez A, Díaz Molina C, Fernández-Crehuet Navajas R. Infección quirúrgica en un hospital de tercer nivel. Estudio de vigilancia prospectivo (2001-2004). *Cir Esp* 2010;88:319-27.
6. Dirección General de Asistencia Sanitaria, Subdirección de Programas y Desarrollo, Subdirección de servicio de Protocolos Asistenciales. Plan de vigilancia y control de las infecciones nosocomiales en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud. Ed: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud: 2002.
7. Olsen MA, Butler AM, Willers DM, Devkota P, Gross GA, Fraser VJ. Risk Factors for surgical site infection after low transverse cesarean section. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:477-84
8. Bajo JA, Bajo JM, Lailla JM. Vigilancia de Infección nosocomial, indicador de calidad. Capítulo 12. Fundamentos de Ginecología SEGO 2009;12:151-71. Disponible en: [http://www2.univadis.net/microsites/area\\_salud\\_mujer/pdfs/12-Vigilancia\\_de\\_la\\_Infeccion\\_Nosocomial\\_indicador\\_de\\_calidad.pdf](http://www2.univadis.net/microsites/area_salud_mujer/pdfs/12-Vigilancia_de_la_Infeccion_Nosocomial_indicador_de_calidad.pdf)
9. Hospital Infections Program. National Center for Infectious diseases, Centers for Disease control and Prevention, Public Health Service, US department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. Semiannual report. Aggregated data from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. 1999. Disponible en: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
10. Young BC, Hacker MR, Dodge LE, Golen TH. Timing of antibiotic administration and infectious morbidity following cesarean delivery: incorporating policy change into workflow. *Arch Gynecol Obstet*. 2012. 285:1219-24.

## Trabajos Originales

# Cardiopatías congénitas: diagnóstico prenatal y seguimiento

Carla Mayorga H.<sup>1</sup>, Juan Guillermo Rodríguez A.<sup>1</sup>, Gabriela Enríquez G.<sup>1</sup>, Jaime Alarcón R.<sup>2</sup>, Constanza Gamboa W.<sup>1a</sup>, Daniela Capella S.<sup>1</sup>, Daniela Fischer F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), Servicio de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse". Chile.

<sup>a</sup> Psicóloga.

## RESUMEN

**Objetivo:** Valorar la capacidad diagnóstica y el seguimiento de las cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal realizadas en el Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO). **Método:** Se analizan todas las cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal que ingresaron al CERPO entre abril 2003 y diciembre de 2011. Se realiza seguimiento postnatal, se evalúa la concordancia entre el diagnóstico pre y postnatal, y se compara el pronóstico con la experiencia previamente reportada en la literatura. **Resultados:** Se detectaron 568 cardiopatías congénitas, el 53% correspondían a pacientes referidas desde otras regiones del país. En relación a la edad materna y paterna el 28% y el 35% tenían 35 años o más, respectivamente. De las 568 cardiopatías congénitas controladas, el 75% fueron pesquisadas con la ecocardiografía por visión de 4 cámaras y el 25% por visión de tractos de salida. La concordancia entre la ecocardiografía prenatal y postnatal fue de 87%. Los diagnósticos más frecuentes correspondieron a comunicación interventricular, síndrome de hipoplasia ventricular izquierdo, arritmias y canal aurículoventricular. Se detectaron 60 cromosopatías, 8 síndromes genéticos y 145 malformaciones extracardiacas asociadas. Se pudo realizar seguimiento de sobrevivida al año en 390 pacientes, la sobrevivida global en este grupo (excluidas las aneuploidías incompatibles con la vida) alcanzó un 44%. **Conclusión:** Existe una alta tasa de diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas a nivel terciario, con un 87% de concordancia entre ecocardiografía pre y postnatal. La sobrevivida global de pacientes con cardiopatías congénitas fue de 44% al año de seguimiento. Por las características territoriales de nuestro país debiera contarse con más centros de referencia perinatal, al menos en las zonas norte y sur del país.

**PALABRAS CLAVE:** *Cardiopatías congénitas, diagnóstico prenatal, pronóstico*

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the diagnostic and follow-up congenital heart disease with prenatal diagnosis performed in the Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO). **Method:** We analyzed all the congenital heart disease with prenatal diagnosis admitted to CERPO between April 2003 and December 2011. Postnatal follow-up is performed, evaluating the correlation between pre and postnatal diagnosis and prognosis compared with the experience previously reported in the literature. **Results:** We detected 568 congenital heart diseases of which 53% were patients referred from other regions of the country. In relation to maternal and paternal age, 28% and 35% were 35 years or older, respectively. From 568 controlled congenital heart diseases, 75% could be researched to ultrasound echocardiography 4-chamber view and 25% per-view outflow tracts. The correlation between prenatal and postnatal echocardiography in this series was 87%.

The most frequent diagnosis was interventricular communication, hypoplastic left heart syndrome, arrhythmias and atrioventricular canal. In this series we detected 60 chromosomal, 8 genetic syndromes and 145 extracardiac malformations. Follow-up could be performed one year survival in 390 patients, overall survival in this group (excluding aneuploidies with life incompatibility) reached 44%. *Conclusion:* There is a high rate of prenatal diagnosis of congenital heart disease at the tertiary level, with 87% concordance between pre- and postnatal echocardiography. Overall survival of patients with congenital heart disease is 44% at one year. For the territorial characteristics of our country should be counted more perinatal referral centers, at least in the north and south.

**KEY WORDS:** *Congenital heart disease, prenatal diagnosis, outcome*

## INTRODUCCIÓN

La mortalidad perinatal en Chile es de 9,4/1000 nacidos vivos, de los cuales el 50% de las muertes se deben a malformaciones congénitas (1,2). Las cardiopatías congénitas son las anomalías congénitas mayores más frecuentes al nacimiento, con una prevalencia de 6-8 por 1.000 recién nacidos vivos. Constituyen la malformación estructural severa de mayor prevalencia y de mayor impacto en la morbimortalidad neonatal (2,3).

Para determinados defectos cardíacos, hay evidencia científica suficiente que demuestra el valor del diagnóstico prenatal para mejorar tanto la supervivencia como para disminuir la morbilidad (4,5,6). El diagnóstico prenatal permite el consejo prenatal a los padres, la planificación del parto en un centro terciario y en casos muy seleccionados, incluso, se podría plantear terapia fetal (7,8).

En el año 2003 se creó el Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), dependiente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, del CRS Cordillera Oriente Peñalolén y del Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse". El CERPO es uno de los principales centros de derivación nacional de malformaciones congénitas y centro de derivación de 14 Servicios de Salud del país de Cardiopatías Congénitas Operables (asignados por el Ministerio de Salud a través del Plan de Garantías Explícitas en Salud). Centro creado con el fin de mejorar la atención de la paciente, aumentar la tasa de diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas y su seguimiento, asegurando un control más exhaustivo de los casos de patología cardíaca fetal. El CERPO está compuesto por obstetras especialistas en medicina materno fetal, cardióloga infantil y psicóloga, en coordinación con cardiocirujanos y genetistas clínicos del Hospital Luis Calvo Mackenna y el equipo de Neonatología del Hospital Luis Tisné Brousse.

El objetivo de nuestro estudio es valorar la capacidad diagnóstica y el seguimiento de las cardiopatías congénitas en el CERPO entre abril de 2003 y diciembre de 2011.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El CERPO en el periodo de estudio atendió un total de 7032 embarazadas referidas por sospecha o diagnóstico de alguna malformación congénita fetal. En 1175 pacientes se confirmó o diagnosticó una malformación congénita, de las cuales el 568 correspondían a cardiopatías congénitas (como diagnóstico primario o asociado a otras malformaciones), procedentes del Área Oriente de Santiago y de 14 Servicios de Salud, de acuerdo a la red establecida por el Ministerio de Salud.

Se analizaron los 568 casos de embarazadas en cuyos fetos se diagnóstico una cardiopatía congénita. Se incluyeron en este estudio aquellas gestaciones únicas o múltiples, en las que se realizaron controles prenatales ecográficos en el CERPO entre marzo de 2003 y diciembre de 2011.

Las pacientes fueron ingresadas y manejadas por un equipo multidisciplinario en conjunto con el Centro Cardiovascular del Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM). De esta manera se realizó consejería prenatal, apoyo psicológico, acomodación en Hogar de Acogida a pacientes de regiones y se ofreció estudio de cariograma fetal según la edad gestacional, y el riesgo de asociación con alteraciones cromosómicas. Asimismo se realizó el manejo perinatal y organización de la cardiocirugía en los casos que lo requirieron.

En este estudio se analiza la naturaleza de las cardiopatías, asociación con aneuploidías, asociación con otras malformaciones extracardíacas, resultado perinatal y pronóstico.

La información prenatal y perinatal fue obtenida de la base de datos del CERPO y de Neonatología del Hospital Santiago Oriente "Dr. Luis Tisné Brousse". El seguimiento postnatal se realizó por un período comprendido entre 1 y 8 años, utilizando los registros de la base del CERPO y datos del Centro Cardiovascular del HLCM.

## RESULTADOS

De las 568 cardiopatías congénitas estudiadas, 302 correspondieron a pacientes referidas desde

otras regiones del país (53%) y 266 (47%) de la región metropolitana (Santiago). La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico fue de 31 semanas (rango: 12-42 semanas).

En el grupo de las cardiopatías, el promedio de edad de las madres fue de 28 años (rango: 13-49 años), el 28% tenían 35 o más años. El promedio de edad del padre fue de 31 años (rango: 14-68 años), el 35% tenían 35 o más años. Solo 10 parejas del total tenían lazos consanguíneos (1,7%). El 57% de las pacientes eran primigestas y el 43% multíparas, estas últimas con un promedio de 1,6 hijos (rango: 1-9 hijos). Un total de 109 pacientes (20%) se controlaban por alguna patología, cuyos diagnósticos más frecuentes fueron: diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, mesenquimopatías y epilepsia. El 3,8% de las madres reconocieron el consumo de cigarrillos durante el embarazo, con un promedio diario de 6,5 cigarrillos/día (rango: 1-30 cigarrillos/día); el 23% de los padres reconocieron ser consumidores de cigarrillos, con un promedio diario de 7,5 cigarrillos/día (rango: 1-20 cigarrillos/día). En relación al consumo de drogas: el 2,3% de las madres y el 5% de los padres reconocieron ser consumidores.

En las pacientes con fetos con diagnóstico de cardiopatía congénita, se realizaron 89 procedimientos invasivos: 65 cordocentesis, 22 amnio-

centesis y 2 biopsias de vellosidades coriales. Se diagnosticaron 60 cromosomopatías confirmados por cariograma y 8 síndromes genéticos que corresponden al 12% del total de las cardiopatías congénitas. Hubo 145 malformaciones extracardíacas asociadas (se excluyeron los fetos con cromosomopatías y síndromes genéticos), que corresponden al 25,5% del total de las cardiopatías congénitas (Tabla I).

Las malformaciones cardíacas diagnosticadas con mayor frecuencia correspondieron a: comunicación interventricular (102 casos), síndrome de hipoplasia ventricular izquierda (88 casos), arritmias (39 casos), canal AV (39 casos), estenosis-coartación aórtica (37 casos), síndrome de hipoplasia ventricular derecha (32 casos), transposición de grandes arterias (31 casos), tetralogía de Fallot (23 casos), ventrículo único (21 casos), doble salida de ventrículo derecho (19 casos), cardiopatías complejas (17 casos) y tumores cardíacos (14 casos). La distribución de los distintos tipos de defectos cardíacos se muestra en la (Figura 1).

Los distintos tipos de cromosomopatías y síndromes genéticos asociados a las cardiopatías congénitas más frecuentes se detallan en la (Tabla II). La naturaleza de las malformaciones extracardíacas asociadas a cardiopatías congénitas se presenta en la (Tabla III).

Tabla I

**ASOCIACIÓN DE MALFORMACIONES EXTRACARDÍACAS, CROMOSOMOPATÍAS Y SÍNDROMES GENÉTICOS SEGÚN TIPO DE CARDIOPATÍA CONGÉNITA**

Cardiopatía Congénita (n)	Malformación extracardíaca	Cromosomopatía	Síndrome genético
CIV (102)	39	19	3
HVI (88)	13	10	1
Canal AV (39)	11	11	0
Arritmia (39)	2	0	0
EST AO-COAO (37)	11	5	0
HVD (32)	1	2	0
TGA (31)	6	0	0
T. Fallot (23)	12	1	0
V. único (21)	3	0	0
DSVD (19)	8	3	0
C. compleja (17)	9	1	0
TU cardíaco (14)	1	0	1
Otras CC (106)	29	8	3
Total (568)	145	60	8

CIV: comunicación interventricular, HVI: hipoplasia ventricular izquierda, Canal AV: canal aurículo ventricular, EST AO-COAO: estenosis aortica-coartación aortica, HDV: hipoplasia ventricular derecha, TGA: transposición de grandes arterias, T. Fallot: Tetralogía de Fallot, V. único: ventrículo único, DSVD: doble salida ventrículo derecho, C. compleja: cardiopatía compleja, TU cardíaco: tumor cardíaco.

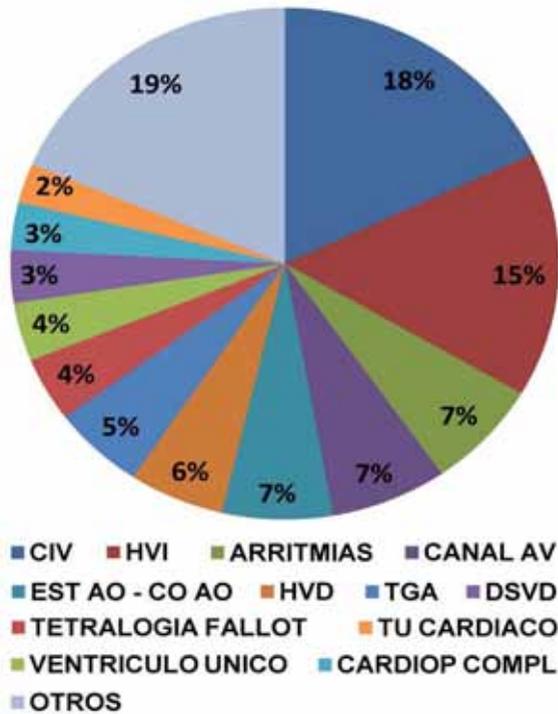


Figura 1. Distribución de cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal según categoría diagnóstica. CIV: comunicación interventricular, HVI: hipoplasia de ventrículo izquierdo, Canal AV: canal auriculoventricular, Est AO-CO AO: Estenosis aórtica-coartación aórtica, HVD: hipoplasia de ventrículo derecho, TGA: transposición de grandes arterias, DSVD: doble salida de ventrículo derecho, Cardiop compl: cardiopatía compleja, TU cardiaco: tumor cardiaco.

Al separar las cardiopatías congénitas según el método de pesquisa, ya sea por evaluación ecográfica básica del corazón fetal (visión ecográfica de 4 cámaras), o por una evaluación ecográfica extendida del corazón fetal (visión de tractos de salida), se determinó que el 73% de las cardiopatías congénitas pudieron ser diagnosticadas por visión de 4 cámaras y el 30% restante a través de la visión de los tractos de salida.

Las 415 cardiopatías congénitas que pueden ser diagnosticadas por visión de 4 cámaras, se pueden clasificar según defecto cardiaco y se presentan según frecuencia en Figura 2. Las 153 cardiopatías congénitas que pueden ser diagnosticadas por visión de tractos de salida, se pueden clasificar según defecto cardiaco y se presentan según frecuencia en Figura 3.

Se evaluó la concordancia entre la ecocardiografía prenatal y postnatal. De las 568 cardiopatías congénitas en 309 se contó con ecocardiografía postnatal y se pudo determinar un 87% de concordancia en el diagnóstico (Tabla IV). La sensibilidad diagnóstica fue de 98%, especificidad de 93%, con un valor predictivo positivo de 93% y un valor predictivo negativo de 99%.

De los 568 fetos con cardiopatías congénitas, se pudo realizar seguimiento de sobrevivencia al año en 390 pacientes, de los cuales hubo: 56 mortinatos, 110 muertes neonatales precoces, 41 muertes neonatales tardías y 31 muertes postneonatales. Se excluyen del seguimiento las aneuploidías incompatibles con la vida. La sobrevivencia global en este grupo alcanzó un 44%, cifra similar a estudios nacionales e internacionales previamente reportados (4,7,9).

**Tabla II**  
**TIPOS DE CROMOSOMOPATÍAS Y SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A LAS**  
**CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES**

Cardiopatía congénita	Cromosomopatía /síndrome genético
CIV	Trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13, síndrome de Turner, síndrome de Moebius, síndrome Prune-Belli, síndrome de Cayler, mosaicismos
HVI	Trisomía 18, trisomía 13, mosaicismos, síndrome de Pfeiffer
EST AO - COAO	Trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13, síndrome de Turner
Canal AV	Trisomía 21, trisomía 18
T. Fallot	Translocación com 14
HVD	Trisomía 18
DSVD	Trisomía 21, trisomía 18
C. complejas	Trisomía 18
TU cardiaco	Síndrome de Gorlin-Goltz

CIV: comunicación interventricular, HVI: hipoplasia ventricular izquierda, Canal AV: canal aurículo ventricular, EST AO-COAO: estenosis aortica-coartación aortica, HDV: hipoplasia ventricular derecha, T. Fallot: Tetralogía de Fallot, DSVD: doble salida ventrículo derecho, C. complejas: cardiopatía compleja, Tu cardiaco: tumor cardiaco.

**Tabla III**  
**NATURALEZA DE LAS MALFORMACIONES EXTRACARDÍACAS Y SU ASOCIACIÓN**  
**SEGÚN TIPO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**

Naturaleza de la malformación extracardiaca	n	%	Tipo de cardiopatía asociada
Sistema nervioso central	48	33	CIV, HVI, Arritmia, Canal AV, TGA, DSVD, T. Fallot, EST AO-COAO, Ventrículo único
Genito-urinario	38	26	CIV, HVI, Arritmia, Canal AV, TGA, T. Fallot, EST AO-COAO, Ventrículo único, DSVD, CC, TU cardiaco
Torácicos	18	12	CIV, HVI, Canal AV, T. Fallot, CC, Asimetría cavidades
Gastrointestinal y pared abdominal	16	11	CIV, HVI, Canal AV, TGA, T. Fallot, EST AO-COAO, DSVD, CC
Esqueléticas	14	10	CIV, HVI, Canal AV, T. Fallot, HVD, CC
Faciales	7	5	CIV, TGA, T. Fallot, EST AO-COAO
Situs inverso	4	3	CC, TGA, DSVD

CIV: Comunicación interventricular, HVI: Hipoplasia de ventrículo izquierdo, Canal AV: Canal auriculoventricular, EST AO-COAO: Estenosis aórtica-coartación aórtica, HVD: Hipoplasia de ventrículo derecho, TGA: Transposición de grandes arterias, DSVD: Doble salida de ventrículo derecho, CC: Cardiopatía compleja, TU cardiaco: tumor cardiaco.

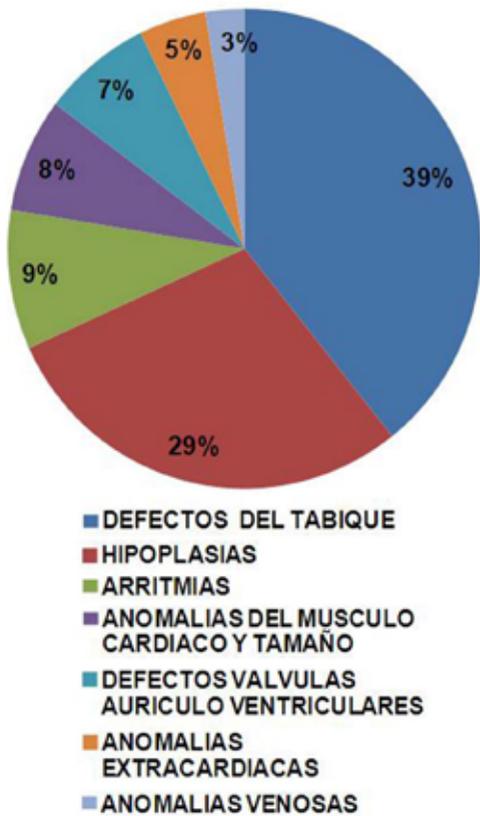


Figura 2. Distribución de cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal con imagen anormal de 4 cámaras.

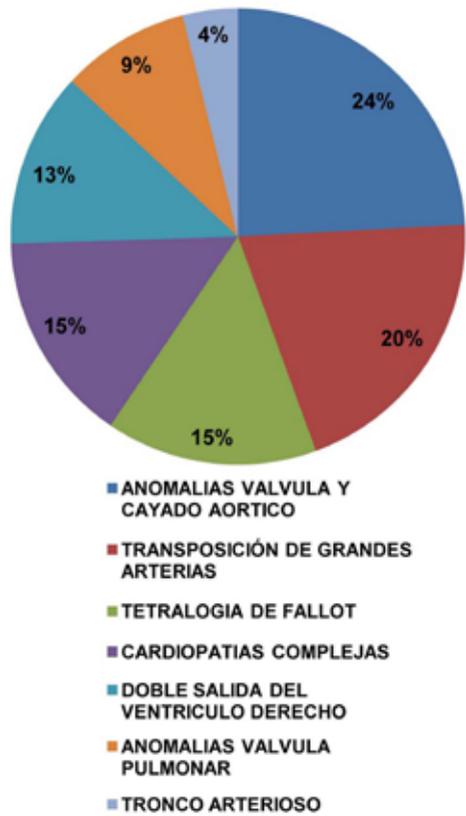


Figura 3. Distribución de cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal según categoría diagnóstica, con imagen anormal de tractos de salida.

**Tabla IV**  
**CONCORDANCIA ENTRE LA ECOCARDIOGRAFÍA PRENATAL Y POSTNATAL**

Cardiopatía congénita	Pacientes con ecografía postnatal disponible	Pacientes con diagnóstico postnatal discordante	Concordancia %
CIV	45	12	74
HVI	46	0	100
Canal AV	24	6	75
Arritmia	22	0	100
Est AO-COAO	25	7	72
HVD	20	2	90
TGA	17	3	83
T. Fallot	17	0	100
V. único	16	0	100
DSVD	9	1	89
C. complejas	9	0	100
TU cardiaco	8	2	75
Otras CC	51	13	75
TOTAL	309	46	87

CIV: comunicación interventricular, HVI: hipoplasia ventricular izquierda; Canal AV: canal auriculo ventricular, Est AO-COAO: estenosis aórtica-coartación aórtica, HDV: hipoplasia ventricular derecha, TGA: transposición de grandes arterias, T. Fallot: Tetralogía de Fallot, V. único: ventrículo único, DSVD: doble salida ventrículo derecho, C. compleja: cardiopatía complejas. TU cardiaco: tumor cardiaco.

## DISCUSIÓN

En esta serie hubo una concordancia entre la ecocardiografía prenatal y postnatal de un 87%. La sensibilidad fue de 98%, especificidad de 93%, con un valor predictivo positivo de 93% y un valor predictivo negativo de 99%. Resultado similar al de Prats y cols (10) que obtuvieron un 85% de concordancia en un estudio realizado en un centro especializado en Medicina Materno Fetal.

Las cardiopatías congénitas más frecuentes de esta serie son similares a las reportadas en otros estudios nacionales (4) e internacionales (11). La sobrevida global fue de 44%, considerando que en el 12% de las pacientes se diagnosticó una cromosomopatía y un 25% de malformaciones extracardiacas asociadas que empeoran el pronóstico de estos pacientes. Estas cifras de sobrevida son similares a otras series reportadas en la literatura nacional (4) e internacional (11) (Tabla V).

**Tabla V**  
**RESULTADOS DE SEGUIMIENTO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON DIAGNÓSTICO PRENATAL EN DISTINTAS SERIES PUBLICADAS**

	Aguilera (4) n: 94	Brick (9) n: 408	Prats (10) n: 108	Clur (11) n: 301	CERPO n: 568
Defectos cromosómicos (%)	10,6	9,5	13,8	26,0	12,0
Malformaciones extracardiacas (%)	14,0	15,0	37,0	23,0	25,5
Sobrevida global (%)	46,0	47,0	47,7	43,0	44,0

Una proporción importante de las pacientes referidas al CERPO, corresponden a pacientes de regiones (54%), lo que demuestra la operatividad del sistema de derivación entre los hospitales de las distintas regiones del país y el CERPO. Asimismo, destaca la importancia de capacitar en ecocardiografía fetal a los obstetras de otras regiones del país que realizan ultrasonografía obstétrica, considerando que los centros cardioquirúrgicos están concentrados en Santiago y una derivación tardía podría ser letal en recién nacidos que requieran cirugía de urgencia.

La edad gestacional promedio al diagnóstico en el nivel terciario fue de 31 semanas, lo que es tardío, ya que los detalles de una malformación podrían ser más difíciles de definir, y este hecho podría influir sobre la precisión del diagnóstico (12). Sin embargo, existe evidencia que niños que tienen diagnóstico prenatal precoz de cardiopatías congénitas severas tendrían una mejor condición al momento de la cirugía y menor tiempo de estadía en unidad de cuidados intensivos, lo que podría mejorar la morbilidad y el desarrollo neurológico a largo plazo en estos niños. En las cardiopatías en que si se ha demostrado una disminución de la mortalidad con el diagnóstico prenatal es en las malformaciones ductus dependientes, tales como: transposición de los grandes vasos, hipoplasia del corazón izquierdo y coartación aórtica crítica. Esto tiene especial relevancia en Chile, considerando las características de nuestra geografía, en que los centros de referencia se concentran en la región metropolitana y en que la derivación postnatal es difícil y muchas veces más lenta que lo deseable, por lo cual se hace imprescindible la capacitación de profesionales de regiones en ecocardiografía, para una derivación antenatal oportuna de estos pacientes.

En países donde la interrupción del embarazo es una opción, se intenta hacer el diagnóstico de malformación cardíaca fetal en el primer trimestre del embarazo (13). En Chile el aborto es ilegal por lo cual no es necesario un diagnóstico tan temprano, pero una ecocardiografía en el segundo trimestre del embarazo sería recomendable para tener un diagnóstico más preciso.

Una vez realizado el diagnóstico se deben hacer ecografías seriadas para determinar la potencial evolución de las malformaciones. Está documentado que las malformaciones cardíacas pueden cambiar o progresar con el avance del embarazo. Por lo tanto, es importante mejorar aún más el diagnóstico prenatal, de tal manera que la referencia se realice en etapas más tempranas de la gestación, con el propósito de realizar una evaluación más completa, oportuna y eventualmente terapia fetal. De esta manera los casos que presentan aneuploidías incompatibles con la vida o cardiopatías que no requieran cirugía inmediata, pueden volver a su hospital de origen antes del parto.

En el grupo de las cardiopatías, el 28% de las madres tenían 35 o más años. El Servicio de Neonatología del Hospital Luis Tisné hizo un estudio en el que estableció la edad de las pacientes que tuvieron su parto en el hospital durante el trienio 2008-2010, en el cual el 16% de las pacientes eran mayores de 35 años (14), que es una cifra similar al resto del país (1). Esto pudiera sugerir que ha mayor edad materna habría mayor riesgo de fetos con cardiopatías congénitas.

El 20% de las pacientes se controlaba durante el embarazo por alguna patología. La patología más frecuente fue la diabetes (todas sus variedades), con un 5% de prevalencia. Se ha demostrado que la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento, en madres diabéticas, se estima entre 8% y 10% (15), mientras que en la población general esta cifra es alrededor de 3% (16).

## CONCLUSIÓN

Existe una buena concordancia entre la ecocardiografía pre y postnatal, con una alta tasa de diagnóstico de cardiopatías congénitas a nivel terciario. La sobrevida global fue de 44%, similar a otras series nacionales e internacionales. Es evidente que existe una alta mortalidad tanto intrauterina como postnatal, ya que las cardiopatías mayormente diagnosticadas son complejas, de difícil manejo y por esto es difícil mejorar la sobrevida.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Pública de Chile. Estadística de Natalidad y Mortalidad, 2010.
2. Ministerio de Salud Pública de Chile. DEIS, 2010.
3. Ministerio de Salud Pública de Chile. Guía clínica de cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años. Santiago, 2010.
4. Aguilera S, Rodríguez J, Enríquez G, et al. Cardiopatías congénitas con diagnóstico prenatal: seguimiento. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:320-6.
5. Quiroz L, Siebald E, Belmar C. El diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas mejora el pronóstico neonatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:267-73.
6. Newburger JW, Wypij D, Bellinger DC, et al. Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *J Pediatr* 2003;143:67-73.
7. Rodríguez JG, Holmes R, Martin R, Wilde P, Soothill P. Prognosis following prenatal diagnosis of heart malformations. *Early Hum Dev* 1998;52:13-20.
8. Yates R. The influence of prenatal diagnosis on outcome in patients with structural congenital heart disease. *Prenatal Diagn* 2004;24:1143-9.
9. Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: an update. *Pediatr Cardiol* 2002;23:449-53.
10. Prats P, Ferrer Q, Rodríguez M, Comas C. Diagnóstico prenatal y evolución de cardiopatías congénitas. *Diagn Prenat* 2011. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S2173-4127\(11\)00089-8.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S2173-4127(11)00089-8.pdf).

11. Clur SA, Van Brussel PM, Mathijssen IB, Pajkrt E, Ottenkamp J, Bilardo CM. Audit of 10 years of referrals for fetal echocardiography. *Prenat Diagn* 2011;31:1134-40.
  12. Viñals F, Arrigo G. Cardiopatías congénitas. Incidencia antenatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:203-6.
  13. Ferrer Q, Albert D, Arevalo S, Soro G, et al. Prenatal diagnosis and treatment planning of conotruncal anomalies: fetal echocardiographic features, associated anomalies and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38 (Suppl 1):57. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.9263/pdf>
  14. Alarcón J, Bastías R. Boletín Anual 2010. Información Estadística. Servicio de Neonatología, Hospital Luis Tisné, Chile.
  15. Nazer J, García Huidobro M, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Rev Méd Chile* 2005;133:547-54.
  16. Ramírez R, Nazer J. Recién nacido hijo de madre diabética. En: Neonatología. Nazer J, Ramírez R (Ed). Santiago. Editorial Universitaria. 2003;387-98.
-

## Trabajos Originales

# Edad máxima en la que una mujer puede ser madre con sus propios óvulos. Revisión sistemática.

Gonzalo Acuña R.<sup>1</sup>, Juan Enrique Schwarze M., MSc<sup>2,3</sup>, Sonia Villa V.<sup>3</sup>,  
Ricardo Pommer T.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Formación de Especialistas, Universidad de Santiago de Chile. <sup>2</sup>Departamento Clínico de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Santiago. <sup>3</sup>Unidad Medicina Reproductiva, Clínica Monteblanco. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Materno Infantil de la Universidad de Chile.

## RESUMEN

*Antecedentes:* La amplia realización de ciclos de ovodonación, en todo el mundo, se ha traducido en elevadas tasas de embarazos y partos en mujeres de diversas edades, incluyendo a postmenopáusicas tardías. Esto ha generado controversias y desafíos éticos, motivando a que muchos centros en los cuales se practican estas técnicas limiten la edad máxima de las mujeres receptoras. *Objetivo:* Buscar un criterio biológico y objetivo para definir esta edad, para conocer las edades máximas reportadas, en las cuales la mujer es capaz con sus propios gametos lograr un embarazo espontáneo y parto. *Método:* Se realizó una búsqueda amplia en las bases de datos de PUBMED y MEDLINE de artículos que reportaran mujeres que concibieron sobre 40 años y que especificaran la edad al momento del último parto, excluyéndose aquellos en los cuales se usaron técnicas de reproducción asistida. *Resultados:* Sólo dos trabajos completaron los criterios de inclusión y no presentaron los de exclusión. Las máximas edades reportadas fueron 49 y 52 años respectivamente. *Conclusión:* La edad máxima reportada en la literatura en la cual una mujer ha logrado un embarazo espontáneo y parto es a los 52 años.

**PALABRAS CLAVE:** *Envejecimiento de la mujer, fertilidad, embarazo espontáneo*

## SUMMARY

*Background:* The broad use of oocyte donation cycles has resulted in high rates of pregnancy and child birth in women of different ages, including postmenopausal women. This has generated controversy and ethical challenges, motivating many centers to limit the maximum age of oocytes recipients. *Aims:* To seek a biological and objective criteria to define such maximal age, in which a woman is able to achieve a spontaneous pregnancy and give a birth. *Methods:* We performed a broad search PUBMED and MEDLINE including articles that reported women who conceived after age 40 years and specify the age at last birth, excluding those who received donated eggs. *Results:* Only two articles presented the inclusion criteria and no exclusion. The maximum reported ages were 49 and 52 years respectively. *Conclusion:* The maximum age reported in the literature in which a woman has achieved a spontaneous pregnancy and birth with her own gametes is at 52 years.

**KEY WORDS:** *Female aging, fertility, spontaneous pregnancy*

## INTRODUCCIÓN

Según progresa la edad de la mujer, su fecundidad experimenta una progresiva disminución. Es así como la fecundidad femenina se altera con la edad, mostrando una lenta y constante declinación entre los 20 y 35 años de edad, con una aceleración progresiva en esta disminución en los siguientes diez años, de modo que la frecuencia de embarazos y nacimientos de niños es rara después que la mujer cumple 45 años de edad (1).

Esta disminución de la fecundidad se atribuye a distintas causas, incluyendo cambios en los ovocitos, disminución de la frecuencia y eficiencia de la ovulación, disminución en la frecuencia coital, disminución de la receptividad uterina y complicaciones del embarazo (2-4).

Hasta el desarrollo de la tecnología de donación de gametos, era impensado que una mujer pudiera concebir y parir un bebé después de la menopausia. Sin embargo, en la actualidad no es raro el reporte de casos de mujeres en su quinta, o incluso sexta década, que paren un bebé producto de la donación de ovocitos de mujeres jóvenes (5,6).

Dado que ya no existe esta limitación para conseguir embarazos, esto plantea la disyuntiva de hasta que edad realizar estos procedimientos. Si bien las mujeres que conciben naturalmente y tienen un parto después de los 45 años de edad representan un grupo selecto, excepcionalmente fértil, en el cual el envejecimiento ovárico está diferido significativamente (1), y podrían servir como referencia para los médicos y pacientes que están considerando realizar un ciclo con donación de gametos.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura médica, para determinar hasta que edad se ha publicado que una mujer puede, espontáneamente y con sus propios ovocitos, concebir y tener un parto.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se buscaron artículos en la base de datos MEDLINE y PUBMED. Los criterios de búsqueda fueron amplios y correspondieron a la presencia en cualquier campo de las palabras claves "female aging", "fertility" y "spontaneous pregnancy". Luego se buscaron nuevos artículos dentro del listado de referencias de cada artículo. La cobertura temporal fue desde el año 1996 hasta marzo del 2013.

Los criterios de inclusión fueron publicaciones en inglés, castellano o alemán, que evaluaran mujeres que concibieron sobre 40 años y que especificaran la edad al momento del último parto. Los criterios de exclusión fue el uso de técnicas de reproducción asistida.

## RESULTADOS

Luego de aplicar los criterios de búsqueda encontramos un total de 43 publicaciones, solo dos cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron los criterios de exclusión.

En 2004 Laufer y cols (7) publicaron un estudio en el cual caracterizaron la historia reproductiva de mujeres que tuvieron un parto después de un embarazo espontáneo después de cumplir 45 años de edad. Durante el periodo de estudio hubo un total de 104.659 partos, 209 (0,2%) de los que correspondió a mujeres con al menos 45 años. La gravidez media fue  $11,5 \pm 4,5$  embarazos (rango: 1-26); 33% mujeres tuvieron  $\geq 12$  embarazos, 16% tuvieron  $\geq 16$  embarazos, y 1,5% tuvieron  $\geq 22$  embarazos. La paridad promedio fue  $9,6 \pm 4$  niños (rango: 2-20); 81% tenían  $\geq 6$  partos; 46% tenían  $\geq 11$  partos, y 2% tenían  $\geq 18$  partos. La media de la edad del último parto fue  $45,7 \pm 0,9$  años (rango: 45-49 años).

En 2009, Gielchinsky y cols (8) publicaron un análisis retrospectivo de mujeres beduinas que concibieron espontáneamente después de los 45 años de edad entre los años 1995 y 2000. Durante el periodo de estudio hubo un total de 34.519 partos, 133 (0,38%) de los cuales fueron en mujeres con 45 años o más. La paridad promedio fue  $11,6 \pm 2,9$  hijos (rango: 3-18 hijos). Estas mujeres tenían una alta tasa de multiparidad; 96% tenían  $\geq 6$  partos; 70%  $\geq 11$  partos. La edad promedio del último parto fue  $46 \pm 1,4$  años (rango: 45-52 años).

## DISCUSIÓN

Al realizar la presente revisión intentamos responder la pregunta hasta que edad una mujer puede concebir y parir un bebé con sus propios óvulos, como una especie de control para médicos que realicen procedimientos de ovodonación. Ninguno de los estudios encontrados y revisados buscaban responder esta pregunta, sino que trataban el pronóstico de los embarazos en mujeres con 45 y más años, e incidentalmente informaban acerca de la máxima edad de las mujeres al momento del parto. En la serie publicada por Laufer y cols (7), la mujer de más edad tenía 49 años al momento del parto, y en la serie publicada por Gielchinsky y cols (8), tenía 52 años al momento del parto. De acuerdo al Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida del 2010 (9), la mujer de más edad que tuvo un parto luego de un procedimiento de reproducción asistida con sus propios óvulos tenía 49 años al momento de realizarse el procedimiento.

Nuestra pregunta de investigación es especialmente pertinente en la actualidad, ya que muchas mujeres han retrasado su maternidad hasta la cuarta o incluso quinta década de la vida. Las razones

para este retraso son múltiples e incluyen la prosecución de sus carreras profesionales y el matrimonio en forma tardía.

Asociado con el incremento de la edad las mujeres hay una clara disminución de la fecundidad, lo que puede ser obviado mediante la donación de ovocitos. Es así como la tasa de embarazo en mujeres receptoras de ovocitos donados es básicamente independiente de la edad de la receptora (9-11). Sin embargo, el aumento de la edad materna también se asocia con aumento de las tasas de enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, leiomioma uterino y otras (12).

Si bien las series analizadas corresponden a la historia obstétrica de mujeres extremadamente fértiles, con un gran número de partos y gran multiparidad ( $\geq 6$  partos) 80% en el estudio de Laufer y cols (7) y 96% en el estudio de Gielchinsky y cols (8), consideramos que pueden servir de referencia y guía para los médicos que ofrezcan ciclos de donación de gametos.

## CONCLUSIÓN

Encontramos que la mayor edad que se ha reportado una concepción espontánea y parto es en una mujer de 52 años, lo que puede servir de referencia para los centros de medicina reproductiva que ofrezcan donación de gametos.

## REFERENCIAS

1. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:758-70.
2. Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE, Schuh-Huerta SM, Sternfeld B, Reijo-Pera RA, Cedars MI. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. *Fertil Steril* 2012;97:238-43.
3. Ramalho de Carvalho B, Gomes Sobrinho DB, Vieira AD, Resende MP, Barbosa AC, Silva AA, Nakagava HM. Ovarian reserve assessment for infertility investigation. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:576385. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302183/>
4. Lambalk CB, van Disseldorp J, de Koning CH, Broekmans FJ. Testing ovarian reserve to predict age at menopause. *Maturitas* 2009;63:280-91.
5. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann NY Acad Sci* 2003;99:793-104.
6. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, *et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27:2571-84.
7. Laufer N, Simon A, Samueloff A, Yaffe H, Milwidsky A, Gielchinsky Y. Successful spontaneous pregnancies in women older than 45 years. *Fertil Steril* 2004;81:1328-32.
8. Gielchinsky Y, Mazor M, Simon A, Mor-Yossef S, Laufer N. Natural conception after age 45 in Bedouin women, a uniquely fertile population. *J Assist Reprod Genet* 2006;23:305-9.
9. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Galdames V. XIX Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida 2008. 2010. Disponible en: [http://www.redlara.com/images/arq/2008\\_registro%202008.pdf](http://www.redlara.com/images/arq/2008_registro%202008.pdf).
10. Bodri D, Colodron M, Vidal R, Galindo A, Durban M, Coll O. Prognostic factors in oocyte donation: an analysis through egg-sharing recipient pairs showing a discordant outcome. *Fertil Steril* 2007;88:1548-53.
11. Oyesanya OA, Olufowobi O, Ross W, Sharif K, Afnan M. Prognosis of oocyte donation cycles: a prospective comparison of the in vitro fertilization-embryo transfer cycles of recipients who used shared oocytes versus those who used altruistic donors. *Fertil Steril* 2009;92:930-6.
12. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. Pregnancy outcomes in women of very advanced maternal age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:12-6.

## Trabajos Originales

# Alfa-fetoproteína sérica en la predicción de parto pretérmino

José Urdaneta Machado, PhD<sup>1</sup>, Selene Leal<sup>2</sup>, José García, PhD<sup>3</sup>, Maritza Cepeda de Villalobos, PhD<sup>3</sup>, Mery Guerra, PhD<sup>3</sup>, Nasser Baabel Zambrano, PhD<sup>3</sup>, Jaime Leal,<sup>3</sup> Alfi Contreras Benítez.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Departamento de Morfofisiopatología. <sup>2</sup>Cursante de Postgrado, División de estudios para graduados, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. <sup>3</sup>Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología. Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Relacionar las concentraciones de la alfafetoproteína (AFP) sérica con la ocurrencia de parto pretérmino (PP) en embarazadas con y sin factores de riesgo (FR) atendidas en la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza" en Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. **Métodos:** Investigación predictiva y comparativa aplicada, que incluyó 60 embarazadas con y sin FR para PP (n= 30 para cada grupo), a las que se les determinó la AFP sérica entre las 24-28 semanas de gestación, siguiéndose hasta la culminación del embarazo. **Resultados:** Las concentraciones de AFP en gestantes con FR fueron significativamente mayores ( $341,35 \pm 183,51$  vs.  $238,63 \pm 110,46$ ;  $p < 0,05$ ); asimismo, el diagnóstico de PP se efectuó en 43,33% de las gestantes con FR y en 13,33% sin FR ( $p < 0,05$ ). Esta prueba presentó en gestantes con FR tasas más altas de sensibilidad (77%), especificidad (76%), valor predictivo positivo (71%) o negativo (81%), predicción total (77%); razón de verosimilitud positiva (3,27) y probabilidad post-test positiva (71%); mientras que la razón de verosimilitud negativa (0,30) y la probabilidad post-test negativa (19%) fueron bajas, en tanto que el riesgo de PP fue significativo (OR [IC95%]= 10,833 [1,961-59,835];  $p < 0,05$ ). **Conclusión:** Existe una relación entre la elevación de las concentraciones de AFP y la presencia de PP, mostrando esta prueba tener una alta capacidad diagnóstica y poder predictivo para la ocurrencia de esta patología en embarazadas con FR.

**PALABRAS CLAVE:** Alfa-fetoproteína, factores de riesgo, parto pretérmino

## SUMMARY

**Objective:** To relate the concentrations of alpha-fetoprotein (AFP) levels with the occurrence of preterm delivery (PP) in pregnant women with and without risk factors (RF) attending Motherhood "Dr. Armando Castillo Plaza" in Maracaibo, Zulia State, Venezuela. **Methods:** This research is a predictive and comparative type, which included 60 pregnant women with and without RF for PP (n = 30 for each group), which were determined from serum AFP 24-28 weeks of gestation, being followed until completion of pregnancy. **Results:** The concentrations of AFP in pregnancies with RF were significantly higher ( $341.35 \pm 183.51$  vs.  $238.63 \pm 110.46$ ,  $p < 0.05$ ), also the diagnostic PP was performed in 43.33% of pregnant women with RF and non RF 13.33% ( $p < 0.05$ ). This test presented in RF pregnant with higher rates of sensitivity (77%), specificity (76%), positive predictive value (71%) or negative (81%), total prediction (77%), positive likelihood ratio (3.27) and positive post-test probability (71%), whereas the negative likelihood ratio (0.30) and the post-test probability negative (19%) were low, while the risk of PP was significant (OR [95% CI] = 10.833 [1.961 to 59.835];

$p < 0.05$ ). *Conclusion:* There is a relationship between elevated AFP levels and the presences of PP, showing this test have high diagnostic accuracy and predictive power for the occurrence of this disease in pregnant with RF.

**KEY WORDS:** *Alpha-fetoprotein, risk's factors, preterm delivery*

## INTRODUCCIÓN

Anualmente alrededor del mundo nacen 13 millones de niños prematuros, la mayoría en países en desarrollo, donde el parto pretérmino (PP) constituye el componente principal de la morbi-mortalidad perinatal (1), aportando más del 70% de la morbi-mortalidad neonatal mundial, con una incidencia entre 7 - 12% en los Estados Unidos de Norteamérica (2), donde al igual que en Europa, a pesar del incremento del uso de tocolíticos, su incidencia permanece sin cambios alrededor del 8% (3).

En Latinoamérica y el Caribe cada año mueren aproximadamente 135.000 niños debido a prematuridad, siendo la situación aún más grave en infantes con prematuridad extrema, entre quienes una quinta parte no sobrevive el primer año y hasta 60% de los supervivientes tiene discapacidades neurológicas (4). En Venezuela, en los últimos años, se ha observado que la tasa de nacimientos pretérminos ha ido aumentando de forma sostenida, coincidiendo con un repunte del embarazo adolescente, constituyendo un problema de salud pública de gran impacto (5). Según las últimas cifras oficiales gubernamentales reportadas las tasas de mortalidad neonatal oscilan entre 13,8 a 10,8 por mil nacidos vivos (6) y ha sido reportada una incidencia de PP del 9%, asociada con 34,31% de mortalidad neonatal (7).

Actualmente han surgido diversos marcadores para la predicción del PP, a fin de superar las debilidades del examen obstétrico (8) y permitir así un diagnóstico oportuno y el establecimiento de un criterio de decisión para el correcto tratamiento (9). Entre ellas se encuentran la medición ecografía de cuello uterino (10,11), estriol salival (12), determinación de citoquinas o fibronectina fetal en secreciones vaginales (13,14), y recientemente marcadores séricos como la alfa fetoproteína (AFP). Esta es una glucoproteína sintetizada principalmente por el hígado fetal normal, la cual se encuentra en altas concentraciones en el suero fetal y bajo circunstancias normales cantidades muy pequeñas pero medibles pasan a la circulación materna desde el compartimiento del líquido amniótico (1). Su producción se inicia en la cuarta semana de gestación y alcanza concentraciones máximas en la décima segunda semana, contribuyendo también en su producción el saco vitelino y el tubo digestivo (14).

La cuantificación de la AFP sérica se ha

convertido en un complementario de gran valor para la obstetricia, representando un importante marcador bioquímico en el seguimiento y evaluación de los embarazos, describiéndose en las gestaciones simples un riesgo incrementando tanto para PP como otras complicaciones obstétricas (15-17). Por tanto, surgió el propósito de relacionar las concentraciones de la AFP sérica con la ocurrencia de PP en embarazadas con y sin factores de riesgo (FR) atendidas en la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza" de Maracaibo, Venezuela.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Investigación predictiva y comparativa, donde se seleccionaron de manera intencionada y no aleatoria a 30 embarazadas con FR para desencadenar PP (Grupo A) y 30 gestantes sin FR (Grupo B), atendidas en la consulta prenatal de la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza". Dentro del Grupo A se incluyeron aquellas gestantes que refirieron FR para PP o que estuviesen registrados en sus expedientes clínicos y que cumplieron, adicionalmente, con los siguientes criterios: (a) edad gestacional entre  $\geq 24$  semanas y  $\leq 28$  semanas, estimada por la fecha de la última menstruación y confirmada por los datos obtenidos en una exploración ecográfica antes de las 20 semanas de gestación, (b) gestación única, y (c) edad comprendida entre los 19 y 35 años. Se excluyeron aquellas gestantes sintomáticas, con antecedentes de embarazos amenazados que fuesen sometidas a cerclajes uterinos, o que presenten comorbilidades como diabetes gestacional, malformaciones congénitas o polihidramnios. El Grupo B estuvo conformado por embarazadas sin FR para esta patología y con las características similares al grupo estudio, en cuanto a la edad, grupo étnico, nivel socioeconómico y procedencia.

A cada paciente se le solicitó el consentimiento informado por escrito para su inclusión en la investigación. Importa destacar que este estudio no representaba riesgo tanto para las pacientes involucradas como para los productos de sus embarazos, ni se vulneraron las normas éticas de la declaración de Helsinki. El protocolo fue previamente aprobado por el consejo Técnico de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia y contó con el visto bueno de las autoridades sanitarias del hospital.

Seguidamente se les realizó una evaluación obstétrica completa, que incluía la entrevista clínica para la identificación de los FR para PP. Posteriormente, previo ayuno de 8 horas se tomaron muestras sanguíneas (5 ml) mediante punción de las venas antebraquiales con jeringa de plástico y agujas de acero inoxidable No. 21, recolectándose en tubos estériles secos y sin anticoagulante (Vacutainer®) y colocadas durante diez minutos en una centrífuga a 4.000 RPM. Con el suero obtenido se determinaron los niveles de AFP, empleando el método inmunoensayo enzimático para su determinación cuantitativa, la cual está basada la técnica de Elisa sándwich haciendo uso del sistema de alta afinidad biotina estreptavidina, estas determinaciones se procesaron en el laboratorio de la institución.

Los valores utilizados como punto de referencia fueron los propuestos en Venezuela por Salazar y cols (18), los cuales presentan rangos de 82 ng/ml en el percentil 10 y 230 ng/ml en el percentil 90 con media de 133 ng/ml. Todas las pacientes participantes en el estudio, independientemente de presentar resultados alterados o no, se siguieron prospectivamente en la consulta prenatal hasta la culminación del embarazo, de modo de poder detectar los casos de PP presentados en las gestantes con y sin FR.

Los datos generados se procesaron mediante el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 17, expresándose los resultados obtenidos mediante medidas de tendencia central, frecuencias absolutas y relativas, medias y desviación estándar (DE). Para comparar las concentraciones de AFP entre ambos grupos se utilizó la Prueba t de Student y para comparar las frecuencias de sus niveles elevados se utilizó la prueba del Chi cuadrado. Ambas con una significancia estadística del 95% ( $p < 0,05$ ).

Para determinar el valor diagnóstico de la AFP y su poder predictivo para PP, se calcularon las siguientes medidas, basadas tanto en el número de verdaderos positivos (VP) y negativos (VN) como de falsos positivos (FP) y negativos (FN): (a) Sensibilidad:  $(VP/VP+FN)$ , (b) Especificidad:  $(VN/$

$VN+FP)$ , (c) Valor predictivo positivo (VPP):  $(VP/VP+FP)$ , (d) Valor predictivo negativo (VPN):  $(VN/VN+FN)$ , (e) Razón de probabilidad positiva (LR+):  $(Sensibilidad / 1 - especificidad)$ , (f) Razón de probabilidad negativa (LR-):  $(1 - sensibilidad / especificidad)$ , (g) Precisión total:  $(VN+VP) /$  (todos los casos), (h) Odds:  $(Probabilidad / 1 - probabilidad)$  y (i) Odds post-test:  $(Odds\ pre-test \times LR)$ .

Para la estimación del riesgo, se procedió a calcular los Odds Ratio (OR) para cada factor identificado, mediante el análisis de regresión logística y la creación de tablas de contingencia 2 x 2 para determinar cada OR con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC95%), utilizándose la Prueba Exacta de Fisher para establecer su significancia estadística.

## RESULTADOS

La edad promedio de las embarazadas del Grupo A fue de 26 años (rango: 23 - 29 años) y en el del grupo B fue de 27 años (rango: 24 - 30 años); mientras que la paridad fue de 2 en ambos grupos. La edad gestacional al momento de la determinación de la AFP para ambos grupos fue en promedio de 26 semanas; mientras que la edad gestacional al nacimiento se situó alrededor de las 39 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla I).

En cuanto a los FR para PP (Tabla II), prevalecieron las infecciones vaginales (60%) y urinarias (46,67%), el consumo de café durante la gestación (36,67 %), adolescencia (40%), anemia (30%) y antecedentes de PP (26,67%); otros factores de riesgo detectados en menor frecuencia fueron la desnutrición, redes sociales ilimitadas, edad materna avanzada, miomatosis uterina y consumo de drogas ilícitas (cannabis). Respecto a las concentraciones de AFP (Tabla III) se encontró que las pacientes del grupo "A" presentaron significativamente niveles más elevados de AFP ( $341,35 \pm 183,51$  vs.  $238,63 \pm 110,46$ ;  $p < 0,05$ ).

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

Variables	Grupo A	Grupo B	Valor p**
	*Media $\pm$ DE	*Media $\pm$ DE	
Edad	26,35 $\pm$ 03,51	27,63 $\pm$ 03,46	0,160
Paridad	01,89 $\pm$ 01,12	02,23 $\pm$ 00,65	0,155
EG al momento de la prueba (semanas)	26,34 $\pm$ 01,63	26,79 $\pm$ 01,25	0,235
EG al nacimiento (semanas)	38,62 $\pm$ 02,14	39,02 $\pm$ 01,84	0,440

Grupo A: con factores de riesgo. Grupo B: sin factores de riesgo. EG: edad gestacional. n: 30 para cada grupo.

\* Comparación de medias por T de Student. \*\*  $p < 0,05$  valor significativo.

**Tabla II**  
**FACTORES DE RIESGO DE PARTO**  
**PRETÉRMINO**

Análisis	n	%
Hábito cafeíco	11	36,67
Drogas ilícitas	1	3,37
Redes sociales ilimitadas	6	20,00
Adolescencia	12	40,00
Edad materna avanzada	5	16,67
Desnutrición	6	20,00
Antecedente de parto pretérmino	8	26,67
Anemia	9	30,00
Miomatosis uterina	2	6,67
Infecciones urinarias recurrentes	14	46,67
Infecciones vaginales	18	60,00

Grupo A= 30

Al término de la gestación la frecuencia de parto pretérmino fue de 13 casos (43,33%) en las gestantes que presentaban FR y 4 casos (13,33%) entre las gestantes del grupo B; diferencia significativa

( $\chi^2 = 5,253$ ;  $p = 0,021$ ). Asimismo, las pacientes con FR para PP y niveles elevados de AFP presentaron un riesgo significativo de diez veces más probabilidad de presentar esta complicación (OR [IC95%]= 10,833 [1,961-59,835];  $p < 0,05$ ); mientras las gestantes del grupo B no mostraron tener mayor probabilidad de presentarlo (Tabla IV).

Respecto a la capacidad diagnóstica de la AFP en la predicción del PP, las concentraciones elevadas de este marcador en el grupo de gestantes con FR mostraron una mejor capacidad diagnóstica y poder predictivo que en el otro grupo, caracterizada por tasas altas de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y predicción total; sin embargo, en el grupo B las concentraciones elevadas de AFP presentaron una alta sensibilidad y VPN para la predicción del PP (Tabla V). Asimismo, en el grupo A la prueba mostró una mayor razón de LR+ y una menor razón de LR-, lo cual es indicativo de una mejor capacidad para predecir la presencia de enfermedad (Tabla V y Figura 1); a partir de estas razones se pudo calcular la probabilidad post-prueba, mostrando esta prueba en el grupo A una alta probabilidad de PP si las concentraciones de AFP estaban elevadas (prueba positiva) y baja si la prueba era normal (prueba negativa).

**Tabla III**  
**CONCENTRACIONES DE ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA EN**  
**EMBARAZADAS CON Y SIN FACTORES DE RIESGO PARA PARTO PRETÉRMINO**

Análisis	Grupo A Media $\pm$ DE	Grupo B Media $\pm$ DE	t*	Valor p
AFP sérica (230 ng/ml)	341,35 $\pm$ 183,51	238,63 $\pm$ 110,46	2,337	0,026

Grupo A: con factores de riesgo. Grupo B: sin factores de riesgo. n= 30 para cada grupo.

\*Comparación de medias por T de Student.

**Tabla IV**  
**ESTIMACIÓN DE RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO EN EMBARAZADAS CON Y SIN FACTORES**  
**DE RIESGO CON CONCENTRACIONES ELEVADAS DE ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA**

Análisis/Alternativas	Parto pretérmino		Odds Ratio* (IC95%)	Valor p**
	Si	No		
Con factores de riesgo:				
AFP elevada	10	04	10,833	0,008
AFP normal	3	13	(1,961 - 59,835)	
Sin factores de riesgo:				
AFP elevada	3	19	1,105	1
AFP normal	1	7	(0,097 - 12,473)	

n= 30 para cada grupo. \* Análisis de Regresión logística. \*\* Test de Fischer.

**Tabla V**  
**CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA**  
**ALFETOPROTEÍNA SÉRICA PARA LA**  
**PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO**

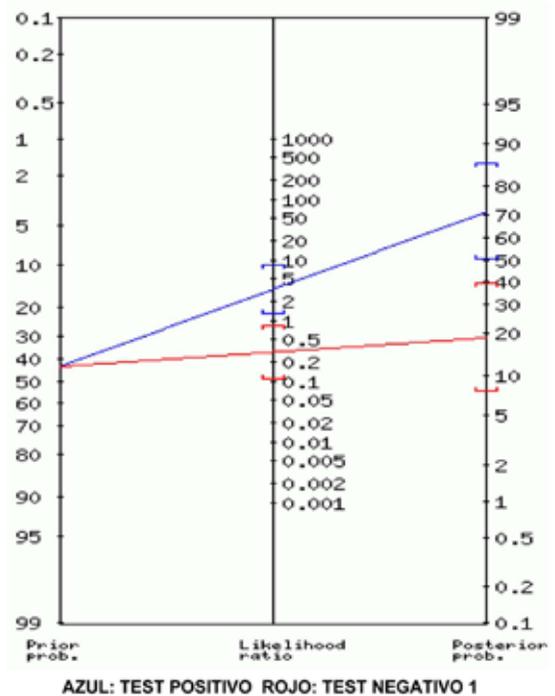
Análisis/Alternativas	Grupo A %	Grupo B %
Sensibilidad (%)	76,92	75,00
Especificidad (%)	76,47	26,92
Valor predictivo positivo (%)	71,42	13,63
Valor predictivo negativo (%)	81,25	87,50
Predicción total (%)	76,66	33,33
Prevalencia (%)	43,33	13,33
Odds pre-test	0,76	0,15
Razón de probabilidad positiva	3,27	1,03
Razón de probabilidad negativa	0,30	0,93
Odds post-test positivo	2,50	0,16
Probabilidad post-test positiva (%)	71,00	14,00
Odds post-test negativo	0,23	0,14
Probabilidad post-test negativa (%)	19,00	12,00

Grupo A: con factores de riesgo. Grupo B: sin factores de riesgo. n: 30 para cada grupo.

Por su parte en el grupo B, a pesar de presentar una alta sensibilidad y VPN, que permitiría predecir la ausencia de esta complicación en las embarazadas con resultados normales, la AFP no demostró tener precisión diagnóstica para predecir el PP y al tener razones de verosimilitud cercanas a 1, la probabilidad de presentar o no un PP, no variaría según el resultado de esta prueba (Tabla V y Figura 2).

## DISCUSIÓN

Valores elevados de AFP no sólo han mostrado utilidad en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural y alteraciones cromosómicas (19), sino también como predictor de resultados perinatales adversos, tales como preeclampsia, restricción de crecimiento fetal intrauterino, muerte fetal intrauterina o PP (19-26). En esta serie, las gestantes con FR presentaron significativamente mayores concentraciones de AFP ( $p < 0,05$ ) y prevalecieron las infecciones genitourinarias como principales FR, coincidiendo con lo publicado en otros trabajos, donde se ha señalado que estas infecciones incrementan dos veces el riesgo de presentar PP (27-30). Asimismo, la prevalencia de PP tanto en la totalidad de la muestra analizada como en el grupo



**Figura 1.** Capacidad diagnóstica de la alfafetoproteína sérica para la predicción de parto pretérmino en gestantes con factores de riesgo.

de gestantes con FR resultó mayor que la reportada por otros investigadores (25), quienes determinaron una tasa del 23,4 %.

La detección de AFP sérica resultó ser útil para predecir el PP, puesto que demostró tener alta sensibilidad, especificidad, precisión total, post-test positiva, VPP y VPN, resultados que coinciden con los presentados por Salazar y cols (1), quienes encontraron una asociación significativa entre niveles elevados de AFP sérica y PP, con alta sensibilidad, especificidad, exactitud y VPN para su predicción. Cabe acotar que generalmente estos valores son expresados como múltiplos del valor medio (MoM), tomándose como punto de corte 2,5 MoM (21), pero aunque la prueba ha mostrado ser altamente específica, su sensibilidad es baja (31).

Asimismo, se estableció un riesgo significativo de PP, diez veces mayor, en gestantes con FR y niveles elevados de este único marcador, a diferencia de los hallazgos publicados en otras investigaciones (31-33) donde su elevación aislada ha mostrado un riesgo menor y poder predictivo débil para PP. Aunque las embarazadas sin FR y niveles elevados de AFP no presentaron riesgo de PP, ni mostró capacidad predictiva esta prueba, se pudo determinar un alto VPN, lo cual permitiría excluir el

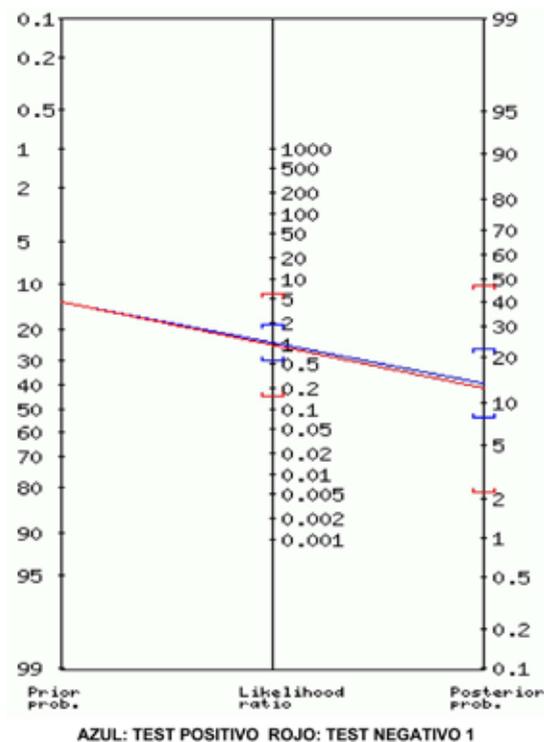


Figura 2. Capacidad diagnóstica de la alfafetoproteína sérica para la predicción de parto pretérmino en gestantes sin factores de riesgo.

riesgo de PP en las pacientes con niveles normales del marcador.

La combinación de AFP con otros predictores como estriol salival (31), la $\beta$ -hcg (27, 31) o la PAPP-A (32) ha permitido establecer un mayor riesgo de PP, llegando a casi 10 veces en mujeres con alteración tanto de la AFP como de la PAPP-A (OR: 9,9; IC95% 4,4 –22,0;  $p=0,04$ ). Al compararse mujeres con AFP elevada ( $> 2,0$  MoM) con niveles elevados de  $\beta$ -hcg la prevalencia ha sido mayor en gestantes con niveles elevados inexplicados de AFP (26,5 % vs. 7,3 %), mostrando una elevada razón de verosimilitud para PP al asociarse con una evaluación ecográfica de la función placentaria alterada (34).

Otros autores (33) han demostrado que si asociaban tres marcadores ( $\beta$ -hcg, AFP, e Inhibina A) el riesgo se elevaba a 5,51 (IC95% 2,23–13,62) mayor probabilidad de presentar PP y el aumento de dos de ellos presentó una alta especificidad y VPN para PP, pero tanto baja sensibilidad como VPP. En otro estudio (27), se determinó que el cuádruple marcador (AFP,  $\beta$ -hcg, estriol no conjugado e inhibina A) tenía valor en la predicción del riesgo de presentar un pronóstico adverso en gestantes de alto riesgo, siendo significativo tanto la alteración de un solo predictor

(OR: 2,8;  $p<0,0001$ ) como la presencia de dos o más marcadores anormales (OR: 3,2;  $p<0,0001$ ).

En este estudio, la AFP demostró mejor capacidad diagnóstica y poder predictivo para el PP entre las gestantes con FR, caracterizado por altas tasas de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y predicción total, asimismo, la prueba mostró mayor LR+ y menor LR-, lo cual es indicativo de mejor capacidad para predecir la presencia de enfermedad, mostrando esta prueba en las gestantes con FR una alta probabilidad de PP si las concentraciones de AFP estaban elevadas (prueba positiva) y baja si la prueba era normal (prueba negativa). Sin embargo, a pesar de presentar entre las gestantes sin FR una alta sensibilidad y valor VPN, que permitiría predecir la ausencia de esta complicación en las embarazadas con resultados normales, no demostró tener precisión diagnóstica para predecir el PP y al tener razones de verosimilitud cercanas a 1, la probabilidad de presentarlo, no variaría según el resultado de esta prueba.

Si bien existen limitaciones que imposibilitan generalizar estos resultados al resto de la población, tales como el pequeño tamaño de la muestra y el proceso aplicado para su selección, es aconsejable la evaluación rutinaria de este marcador durante el segundo trimestre, de modo que no sólo permita la detección de malformaciones congénitas, sino también predecir el riesgo de resultados adversos en el embarazo y tomar medidas preventivas oportunas.

## CONCLUSIÓN

Estos resultados demuestran que existe una relación entre la elevación de las concentraciones de AFP y la presencia de PP, mostrando esta prueba tener una alta capacidad diagnóstica y poder predictivo para la ocurrencia de esta patología en embarazadas con factores de riesgo. Por tanto, ante estas evidencias, en concentraciones anormales de este marcador en gestantes con fetos sin defectos congénitos, debe orientar al clínico a la prevención y detección oportuna tanto de PP como de otras complicaciones e integrarlas a la asesoría de riesgo, para evitar las secuelas de las mismas.

## REFERENCIAS

1. Salazar G, Faneite P, Pineda F. Capacidad de la alfafetoproteína en suero materno como marcador predictivo de parto pretérmino. Rev Obstet Ginecol Venez 2009;69 (4):219-25.
2. Burwick RM, Lee GT, Benedict JL, Ross MG, Kjos SL. Blinded comparison of cervical portion length measurements by digital examination vs Cervilenz. Am J Obstet Gynecol 2009;200:e37- e39.
3. Ting HS, Chin PS, Yeo GSH, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: Phosphorylated Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. Ann Acad Med Singaporei2007;36:399-402.

4. Villanueva LA, Contreras AK, Pichardo M, Rosales J. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Méx* 2008;76:542-8.
5. Manrique R, Rivero A, Ortunio M, Rivas M, Cardozo R, Guevara H. Parto pretérmino en adolescentes. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68:144-9.
6. Faneite P, Rodríguez F, Rivera C, Faneite J, Duque J. Estado neonatal en prematuridad. 2005-2007. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68:222-7.
7. Faneite P, Rivera C, González M, Linares M, Gómez R, Álvarez L, et al. Recién nacido de bajo peso. Evaluación. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:5-10.
8. Cuartas AM. Predicción de trabajo de parto pretérmino espontáneo. *Rev Col Obstet Ginecol* 2002;53:341-54.
9. Loureiro T, Cunha M, Montenegro N. Avaliação ecográfica do colo uterino e rastreio de parto pré-termo. Método útil ou ainda controverso? *Acta Med Port* 2006;19:395-404.
10. Torres P, Carrillo J, Rojas J, Astudillo P, Delgado I, Pastén J, et al. Longitud del canal cervical uterino como factor de riesgo de parto prematuro en pacientes sintomáticas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:330-6.
11. Iglesias M, Samoroo J, Casanova E, Uzcátegui O. Parto pretérmino: valor predictivo del estriol salival, vaginosis bacteriana y longitud cervical. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007;67:143-51.
12. Rodríguez N. Fibronectina fetal como predictor del parto pretérmino. Tesis de especialidad. Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Facultad de Ciencias de la Salud. Especialidad en Ginecología y Obstetricia. 2009.
13. Gómez E, Castillo C, Villegas Á, Briones JC. Valor predictivo de la fibronectina fetal en amenaza de parto pretérmino. *Cir Cir* 2004;72:491-4.
14. Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:804-26.
15. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918-49.
16. Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232:993-1004.
17. Dyce E, Pedreira I, Recio E. Valor de la cuantificación de la alfafetoproteína sérica en embarazos gemelares. *Acta Médica de Camagüey* 2008;12(1) [Periódico en línea]. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102502552008000100010&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552008000100010&lng=es&nrm=iso)>. Acceso: 15 de enero de 2012.
18. Salazar G, Faneite P, Pineda F. Valores normales de las alfa-fetoproteína en embarazadas a las 24 y 28 semanas de gestación. *Gac Méd Caracas* 2007;115:213-8.
19. Salas P, Rodríguez S, Cunningham L, Castro I. Utilidad de la alfa-fetoproteína en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural y anomalías cromosómicas. *Rev Biomed* 2003;14:5-10.
20. Yeast JD, Lu G. Biochemical markers for the prediction of preterm delivery. *Clin Perinatol* 2007;34:573-86.
21. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Nørgaard B, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2001;97:277-82.
22. Costa FDS, Rocha RS, Cunha SPD, Reis FCD, Berezowski AT, Antunes J. Doppler and maternal serum screening in the prediction of pregnancy complications. *Radiol Bras* 2008;41:7-12.
23. García R, Colín A, Espino S. Alfa fetoproteína como predictor temprano de desenlace perinatal adverso. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:268-74.
24. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Papadopoulos V, Adonakis G, Tsapanos V, Vassilakos P, et al. Mid-trimester maternal serum markers in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Ex Obst Gyn* 2009;36:237-40.
25. Lao MR, Calhoun BC, Bracero LA, Wang Y, Seybold DJ, Broce M, et al. The ability of the quadruple test to predict adverse perinatal outcomes in a high-risk obstetric population. *J Med Screen* 2009;16:55-9.
26. Moína MJ, Cándenas M, Agramunt G, Venta R, Álvarez FV. Utilidad de la alfafetoproteína sérica materna como parámetro de riesgo del embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:252-60.
27. Ugalde D, Hernández MG, Ruiz MA, Villarreal E. Infecciones del tracto genital y urinario como factores de riesgo para parto pretérmino en adolescentes. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77:338-41.
28. Jaramillo JJ, López IR, Arango F. Factores asociados con parto pretérmino en el tercer nivel de atención en salud en Manizales. Julio 2004 - Junio 2005. *Rev Col Obstet Ginecol* 2006;57:74-81.
29. Misra DP, Trabert B. Vaginal douching and risk of preterm birth among african-american women. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:140.e1-140.e8.
30. Romero C, Chávez A. La actividad sexual como factor de riesgo en la amenaza de parto pretérmino. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44:198-200.
31. Yuan W, Chen L, López A. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:57-64.
32. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein a and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006;107:161-6.
33. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:260-7.
34. Toal M, Chaddha V, Windrim R, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:198-206.

## Trabajos Originales

# Uso de hipoglicemiantes orales durante la lactancia

Du Young Hwang<sup>1</sup>, Jorge A. Carvajal, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología; <sup>2</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### RESUMEN

*Antecedentes:* Los hipoglicemiantes orales son una alternativa emergente en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional (DMG), pero existe poca información acerca de su uso durante la lactancia. *Objetivo:* Revisar la evidencia respecto a la seguridad del uso de los hipoglicemiantes orales durante la lactancia. *Resultados:* Encontramos 3 trabajos que evaluaron el paso de metformina a la leche materna: hubo traspaso de metformina a leche materna en todos los casos. La concentración de metformina excretada a la leche fue en promedio 48% de la concentración plasmática materna. Las dosis calculadas que recibieron los lactantes en promedio fue 0,38% de la dosis materna, ajustada por peso. La concentración promedio de metformina en los lactantes fue de 0,025 mg/L. No se reportaron efectos adversos en los lactantes, incluso en el seguimiento a 6 meses de vida. Se encontró sólo un trabajo en relación a glibenclamida y lactancia materna, en el que no se detectó excreción del fármaco a la leche materna. *Conclusiones:* Los hipoglicemiantes orales parecen ser medicamentos seguros durante la lactancia, sin embargo, la evidencia es escasa. Sugerimos el uso de la glibenclamida por sobre metformina, por su nulo paso a la leche materna.

**PALABRAS CLAVES:** *Lactancia materna, hipoglicemiantes orales, diabetes mellitus gestacional*

### SUMMARY

*Background:* Oral hypoglycemic agents are an emergent therapy for the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM), but there is little information about its use during breastfeeding. *Objectives:* To review the available evidence regarding the use and safety of oral hypoglycemic agents during breastfeeding. *Results:* We found 3 studies that described the transfer of metformin to breast milk; there was transfer of metformin to breast milk in all cases. The concentration of metformin in breast milk was 48% of the maternal plasma concentration. The calculated dose for the infants was 0.38% of the maternal weight adjusted dose. The mean concentration of metformin in the infant's plasma was 0.025 mg/L. No adverse effects were reported in the infants, including 6 months of follow-up. Only one study investigated glyburide and breastfeeding, showing no excretion to breast milk. *Conclusion:* Oral hypoglycemic agents seem to be safe during breastfeeding; however, the available data is scarce. We suggest the use of glyburide over metformin because of its null excretion to breast milk.

**KEY WORDS:** *Maternal breastfeeding, oral hypoglycemic, diabetes mellitus gestational*

## INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus gestacional (DMG) es cualquier intolerancia a los hidratos de carbono que comienza o es diagnosticada por primera vez en el embarazo (1). La incidencia de la DMG en Chile es de 11 a 13% (2,3).

El tratamiento de la DMG se basa en ejercicio y dieta. La dieta es el pilar fundamental del manejo, logrando un buen control glicémico en al menos el 75% de las pacientes (4). Las pacientes que no responden a dieta y ejercicio requieren tratamiento farmacológico. En estos casos, por su seguridad, la insulina es el medicamento de elección (5).

Los hipoglicemiantes orales son una alternativa emergente en el tratamiento de la DMG; siendo la metformina y la glibenclamida los hipoglicemiantes orales más usados. La metformina es un hipoglicemiante oral de la familia de las biguanidas, que actúa disminuyendo la gluconeogénesis hepática y la absorción de glucosa en el intestino. Además favorece la utilización de glucosa en tejidos periféricos, principalmente músculo y células adiposas. Una de las ventajas de la metformina es que no se asocia a mayor riesgo de hipoglicemia (6). La glibenclamida o glyburide es una sulfonilurea de segunda generación, que estimula la secreción de insulina desde el páncreas. Se caracteriza por un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (98-99%) y una vida media relativamente corta (2-4 horas) (7).

En comparación a la insulina, los hipoglicemiantes orales tienen menor costo, son de fácil administración y de amplia disponibilidad. Por eso es atractivo su uso en mujeres con DMG, ante la falla de tratamiento con dieta y ejercicio. Además, los hipoglicemiantes orales son fármacos comúnmente usados en pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono previo al embarazo, así como también en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y resistencia a insulina.

Aún no existe consenso con respecto al uso de hipoglicemiantes orales durante el embarazo. La American Diabetes Association (ADA) recomienda suspenderlos, ya que podrían atravesar la barrera placentaria y causar hipoglicemia neonatal o teratogenicidad (5). El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) recomienda su uso "limitado e individualizado" hasta que haya mayor información acerca de su eficacia y seguridad (8). Sin embargo, hay estudios que apoyan el uso de hipoglicemiantes orales en el tratamiento de la diabetes mellitus durante el embarazo. Recientemente efectuamos un metaanálisis que apoya el uso de los hipoglicemiantes orales durante el embarazo como una alternativa eficaz y segura, comparable a insulina. La glibenclamida es propuesta como el fármaco de elección, ya que no cruza la placenta, tiene menor tasa de fallo y es igual de efectiva que la metformina (9).

Existe poca información acerca del uso de hipoglicemiantes orales durante la lactancia materna. No existen recomendaciones acerca de su uso y los estudios de excreción a leche materna y los efectos sobre el desarrollo del lactante son escasos. En la práctica clínica habitual, se discute cuál es el mejor tratamiento para las pacientes que deben continuar con su tratamiento hipoglicemiante post parto. Puede usarse insulina, ya que se ha demostrado que ésta no se excreta a la leche, aunque sería más cómodo usar hipoglicemiantes orales (10).

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia respecto a la seguridad de los hipoglicemiantes orales durante la lactancia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline, ingresando los términos "Hypoglycemic agents" (Mesh) AND "Breastfeeding" (Mesh), "Metformin" (Mesh) AND "Breastfeeding" (Mesh) y "Glyburide" (Mesh) AND "Breastfeeding" (Mesh). Con esta estrategia de búsqueda se encontraron 84 trabajos, de los cuales sólo 5 aportaban información original sobre del tema y fueron incluidos en esta revisión. Además se encontraron 5 artículos de revisión acerca de uso de hipoglicemiantes orales durante la lactancia materna.

## RESULTADOS

Se encontraron 3 trabajos de metodología similar que evaluaron traspaso de metformina a la leche materna. Además se encontró un estudio de seguimiento a lactantes de madres que recibieron metformina. Se encontró sólo un trabajo en relación a glibenclamida y lactancia materna.

Tres estudios que evaluaron traspaso de metformina a la leche materna, se estudiaron 19 nodrizas en total (6,11,12). Ellas recibieron entre 500 y 1500 mg de metformina al día durante la lactancia. Las concentraciones plasmáticas maternas fueron en promedio 0,77 mg/L. En todas se encontró excreción de metformina en la leche, con un promedio de 0,28 mg/L. Se calculó la proporción de concentración entre leche y plasma, la que en promedio fue de 0,48. En todos los trabajos se calculó en base a estos datos la dosis que recibieron los lactantes, que en promedio fue de 0,04 mg/kg/d, equivalente a un 0,38% de la dosis materna ajustada por peso (Tabla I). Ninguno de los lactantes estudiados (n=9) presentó efectos adversos. Se midió la concentración plasmática en 6 niños, que en promedio fue de 0,025 mg/L (Rango: 0-0,08 mg/L) (Tabla I).

Un trabajo prospectivo realizado en 2006 incluyó a 111 lactantes de madres con síndrome de ovario poliquístico que usaban metformina. De este grupo, 61 lactantes recibieron lactancia materna exclusiva y

**Tabla I**  
**ESTUDIOS DE METFORMINA EN LACTANCIA MATERNA**

Autor	n madres	Dosis metformina (mg/d), vía oral	Proporción de concentración Leche: Plasma (rango)	n lactantes	Dosis lactantes (mg/kg/d - %DMAP)	Concentración plasmática de metformina en lactantes
Hale (2002)	7	1500	0,35 (0,2-0,5)	4	0,04-0,28%	0,04 mg/L (rango 0,01-0,08)
Gardiner (2003)	5	1000 ó 500 dosis única	0,47 (0,27-0,71)	2	0,04-0,2%	0 mg/L
Briggs (2005)	5	1000	0,63 (0,36-1,00)	3	0,04-0,65%	No medido

DMAP: Dosis materna ajustada por peso.

Resumen de los estudios experimentales encontrados en relación a metformina y su traspaso a la leche materna. En todas las nodrizas se encontró excreción del fármaco por la leche. No se reportaron efectos adversos en los lactantes. Las dosis de los lactantes fueron calculadas en base a un consumo diario de leche supuesto de 150 mg/kg/d.

50 fueron alimentados exclusivamente con fórmula. Fueron seguidos a los 3 y 6 meses en la consulta de su pediatra. Se observó que el grupo que tuvo lactancia materna no tuvo diferencias en el crecimiento, desarrollo motor, social o enfermedades intercurrentes, comparado al grupo que usó fórmula (13).

En cuanto a glibenclamida (glyburide), en el 2005 se realizó un estudio en el que participaron 13 mujeres: 8 mujeres recibieron una dosis única de 5 o 10 mg de glyburide y 5 mujeres recibieron 5 mg/d por 5 a 16 días post parto. En ninguno de los grupos se detectó el fármaco en la leche materna. Se calculó una "dosis máxima teórica" en base al límite inferior de detección de la técnica que usaron (0,005 ug/mL). En el grupo dosis única, la exposición de los lactantes fue menor a 1,5-0,7% de la dosis materna ajustada por peso. Considerando un consumo de leche de 150 ml/kg/d, la dosis teórica máxima recibida por los lactantes fue menor a 0,00075 mg/kg/d. En el grupo tratamiento diario, tampoco se detectó glyburide en la leche materna. En esta rama del estudio, el límite de detección de la técnica fue de 0,08 ug/mL, con lo que los resultados teóricos calculados fueron de 28% glyburide y 27% glipizide (% de la dosis materna, ajustada por peso). En este caso, los valores obtenidos parecen altos, pero sólo se debieron a la baja sensibilidad del método usado. Los niveles de glicemia fueron normales en todos los lactantes y no se pudo detectar glyburide en el plasma de 3 lactantes examinados (7).

## DISCUSIÓN

Existe escasa información acerca de la seguridad de los hipoglicemiantes orales durante la

lactancia materna. Los estudios encontrados son pequeños y sólo se encontró un trabajo de seguimiento a corto plazo. Los resultados encontrados concuerdan con revisiones anteriores en la literatura (14,15).

Tres estudios experimentales y un estudio prospectivo apoyan la seguridad de la metformina durante la lactancia. Si bien se detectó transmisión del fármaco a la leche en todas las nodrizas, la proporción de la concentración entre leche y suero siempre fue baja, determinando una dosis mínima para los lactantes. Se observó que la excreción de la metformina por la leche fue constante y en bajas concentraciones, a pesar de los peak plasmáticos. Este patrón sugiere que la metformina se transfiere a la leche materna de manera no pasiva, posiblemente por transporte activo saturable.

En ninguno de los lactantes estudiados se detectó metformina en plasma y tampoco efectos adversos clínicamente significativos. El seguimiento de los lactantes expuestos a metformina durante la lactancia a 3 y 6 meses no detectó diferencias significativas en relación a un grupo control.

Sólo se encontró un estudio en relación a glibenclamida (glyburide) y lactancia materna, en el cual no se detectó el fármaco en la leche materna. Tampoco se detectó glibenclamida en los lactantes estudiados. No se han realizado estudios de seguimiento a los lactantes.

## CONCLUSIONES

Los hipoglicemiantes orales parecen ser medicamentos seguros durante la lactancia, sin embargo, la evidencia es escasa. Falta realizar estudios

prospectivos randomizados en los que se compare lactancia materna con y sin uso de hipoglicemiantes orales, con seguimiento a largo plazo.

En base a los antecedentes presentados, recomendamos el uso cauteloso de los hipoglicemiantes orales durante la lactancia materna, con vigilancia estricta del lactante. Sugerimos el uso de la glibenclamida por sobre metformina, por su nulo paso a la leche materna.

## REFERENCIAS

1. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118:751-3.
2. Huidobro A, Fulford A, Carrasco E. Incidencia de diabetes gestacional y su relación con obesidad en embarazadas chilenas. *Rev Méd Chile* 2004;132:931-8.
3. Mella I, López G, Durruty P, García de los Ríos M. Frecuencia de diabetes gestacional en embarazadas en riesgo diabético de Santiago, Chile. *Bol Of Sanit Panam* 1990;109:342-9.
4. Landon MB, Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118:1379-93.
5. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, *et al*. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
6. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005;105:1437-41.
7. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte M, *et al*. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005;28:1851-5.
8. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675-85.
9. Pavlovic M, Carvajal J. Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013;78:167-78.
10. Spencer JP, Gonzalez LS 3rd, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *Am Fam Physician* 2001;64:119-26.
11. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509-14.
12. Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Zhang M, Moore MP, Saville DJ. Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:71-7.
13. Glueck CJ, Salehi M, Sieve L, Wang P. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2006;148:628-32.
14. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 2007;41:1174-80.
15. Glatstein MM, Djokanovic N, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Koren G. Use of hypoglycemic drugs during lactation. *Can Fam Physician* 2009;55:371-3.

## Casos Clínicos

# Cáncer de ovario en el embarazo. Reporte de un caso

Yasmely Sánchez U.<sup>1</sup>, José Urdaneta M. PhD<sup>2</sup>, Noren Villalobos I. PhD<sup>3</sup>,  
Gustavo Torres Nava, PhD<sup>4</sup>, Luis Carrero.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Programa de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Maracaibo; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Departamento de Morfofisiopatología, Cátedra de Anatomía; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Cátedra de Anatomía; <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Cátedra de Anatomía Patológica. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

### RESUMEN

*Antecedentes:* La asociación entre cáncer y embarazo es infrecuente, con una incidencia entre 0,02-0,1% ocupando el cáncer de ovario (CAO) el tercer lugar entre las neoplasias ginecológicas más frecuentemente asociada a la gestación, con tasas entre 1/10.000 a 1/100.000 embarazos. *Objetivo:* Divulgar un caso clínico de interés para la comunidad médica. *Caso clínico:* Gestante de 22 años que consulta por presentar dolor abdominal, vómitos, disnea y aumento de circunferencia abdominal. Presenta tumoración parauterina que alcanzaba a hipocondrio derecho, e ingresa con diagnóstico de embarazo interrumpido de 12 semanas, tumoración de ovario; síndrome de pseudo Meigs y anemia. Mediante ecografía transabdominal se confirma lesión en fosa ilíaca y flanco derecho multilobulada de 17,3 x 9,9 x 13,7 cm, concordante con imágenes de RMN donde se aprecia como una tumoración ovárica sólido-quística. Se practica laparotomía y la biopsia por congelación diagnosticó tumor ovario de células germinales (disgerminoma). Se procede a practicar histerectomía total con feto obitado in útero, más salpingo-ooforectomía bilateral. Egresando en buenas condiciones y actualmente en quimioterapia. *Conclusión:* La coincidencia de CAO durante el embarazo es rara, siendo los digerminomas los tumores malignos más frecuentemente diagnosticados.

**PALABRAS CLAVE:** *Cáncer de ovario, embarazo, disgerminoma, síndrome pseudo Meigs*

### SUMMARY

*Background:* The association between cancer and pregnancy is infrequent, with an incidence of 0.02 to 0.1%; occupying ovarian cancer (OCA) in third place among the most common gynaecological malignancies associated with pregnancy, with rates between 1/10,000 to 1/100,000 pregnancies. *Aim:* To disseminate clinical case of interest to the medical community. *Case report:* A 22 years old pregnant who consulted for abdominal pain, vomiting, dyspnoea and increased abdominal girth. Who has an anexial tumour reaching right upper quadrant, which was admitted with diagnosis of interrupted pregnancy of 12 weeks, ovary's tumour, pseudo Meigs' syndrome and anaemia. Transabdominal ultrasound confirmed space occupying lesion in the right lower quadrant and flank multilobed of 17.3 x 9.9 x 13.7 cm, with concordance in MRI which is seen as a mixed ovarian tumour. Laparotomy was practice and the frozen biopsy was diagnosed as ovarian germ cell tumour (dysgerminoma). It proceeds to total hysterectomy with death fetus in uterus, with bilateral salpingo oophorectomy. Withdrawal in good condition and currently under chemotherapy regimen. *Conclusion:* The coincidence of OCA during pregnancy is rare, the dysgerminoma are the most frequently diagnosed malignancy.

**KEY WORDS:** *Ovarian cancer, dysgerminoma, pregnancy, pseudo Meigs' syndrome*

## INTRODUCCIÓN

La complicación del embarazo por cáncer es de rara coexistencia y representa un desafío para el obstetra. La mayor participación de la mujer en la sociedad ha llevado a retrasar los embarazos, plasmando en una mayor incidencia de embarazos asociados a cáncer (1). El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial en la etapa reproductiva de la mujer, presentándose con una incidencia de 0,02-0,1% de todos los embarazos (1,2,3). Se estima que 1-2/1.000 a 1/1.500 recién nacidos se han asociado a una neoplasia maligna materna (4,5).

Las neoplasias malignas más frecuentes asociadas al embarazo incluyen al cáncer cervicouterino, mamario y ovario, seguidos de melanoma, linfomas y leucemias (3,6). La mayoría de los tipos de cáncer maternos diagnosticados durante el embarazo tienen resultados favorables tanto para la madre como para el feto, sin haberse observado que la gestación tenga influencia adversa en tales patologías malignas (5).

El cáncer de ovario (CAO) es la causa principal de muerte relacionada con cáncer ginecológico y la quinta más común de muerte entre las mujeres en los Estados Unidos, reportándose para el año 2008, 21.650 nuevos casos y un estimado de 15.520 muertes (7). Asimismo, este tipo de neoplasia es el cáncer abdominal más común durante la gestación con una incidencia entre 1 en 10.000 a 1 en 100.000 embarazos (3), reportándose tasas de 1 en 50.000 embarazos (8).

A su vez, la frecuencia de tumores o masas anexiales que coinciden con la gestación se ha reportado 1 en 1.000 embarazos (9,10). Aunque la mayoría de estos tumores son asintomáticos (10-12), muchas veces sus síntomas pueden solaparse con la sintomatología propia de la gestación o bien, pueden producirse complicaciones durante la gestación, tales como el impacto pélvico, la obstrucción al parto, la torsión del pedículo ovárico, la hemorragia en el tumor, la rotura del quiste, la infección y la malignidad (12-14).

Las masas anexiales pueden detectarse con la ecografía obstétrica desde principios del embarazo. Si bien tales masas rara vez son malignas, debe sospecharse la posibilidad de un tumor borderline o CAO (7). La mayoría de estos tumores son benignos y corresponden a teratomas maduros o cistoadenomas (15), mientras que los tumores malignos sólo suponen un 2-6% de las tumoraciones anexiales diagnosticadas (9,10,15-17), siendo la multiparidad y el uso de anticonceptivos orales algunos de los factores de riesgo asociados (11).

La mayoría de neoplasias malignas en embarazadas corresponden a tumores de células germinales (40%) o tumores epiteliales, siendo la mayor parte de ellos de bajo grado (3). El disgerminoma, dentro de los tumores malignos de células germina-

les, es el más frecuente representando el 45%, de los cuales cerca del 15-20% son diagnosticados durante el embarazo, lo cual lo ubica como el tumor ovárico maligno más frecuente en el embarazo (18).

## Caso clínico

Mujer de 22 años, de la etnia Wayuu, gesta 3, para 2, con fecha de última menstruación del 25 de octubre de 2012, quien acude a la emergencia de la Maternidad Dr. Armando Castillo Plaza por presentar desde hace 3 días dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho de moderada intensidad, irradiado a región lumbar derecha. Concomitantemente, refería vómitos de contenido alimentario precedidos de náuseas, aumento progresivo de la circunferencia abdominal y dificultad acentuada para respirar.

*Antecedentes:* Menarquía a los 11 años. Ciclos eumenorreicos. No usuaria de contraceptivos. Sin citología cervical.

*Examen físico:* Paciente en malas condiciones generales, afebril, deshidratación leve, frecuencia respiratoria 28 x', pulso 97 x', presión arterial 116/89 mmHg, consciente, piel y mucosas con marcada palidez. Sistema cardiovascular sin alteraciones. Examen pulmonar revela murmullo vesicular audible en ambos campos, rudo sin agregados, con leve tiraje intercostal. Abdomen globuloso, blando, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda en hipocondrio derecho. Presenta tumoración abdominal que alcanza a hipocondrio derecho, onda ascítica presente, circunferencia abdominal 100 cm. Extremidades simétricas sin lesiones, esfera neurológica conservada. Al examen ginecológico: genitales externos femeninos de aspecto y configuración normal, vagina permeable, cuello uterino grueso, posterior y cerrado. Útero aumentado de tamaño a 4 centímetros del pubis. Al tacto bimanual se palpa masa parauterina derecha, mal delimitada, móvil, dolorosa y endurecida, la cual alcanza al hipocondrio derecho. El tacto rectal revela parametrios libres.

*Exámenes paraclínicos:* hemoglobina (7,5 g/dl), hematocrito 24,8%, leucocitos 7.500/mm<sup>3</sup>, segmentados 83%, linfocitos 16%, plaquetas 409.000/mm<sup>3</sup>, VDRL no reactivo, Elisa-HIV negativo, glicemia 74 mg/dl, urea 3,7 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, ácido úrico 3,14 mg/dl, DHL 667 mg/dl, bilirrubina total 0,21 mg/dl, bilirrubina directa 0,06 mg/dl, bilirrubina indirecta 0,15 mg/dl, proteínas 4,71 mg/dl, albúmina 2,92 mg/dl, globulina 1,78, TGO 9 U/L, TGP 11 U/L y AFP 1,6 MoM.

*Imágenes diagnósticas:* (a) Radiografía de tórax: evidencia discreto derrame pleural derecho. (b) Ultrasonido-Doppler: se realiza abordaje abdominopélvico con transductor transabdominal de 3,5 MHz visualizándose hígado de tamaño normal sin lesiones focalizadas, vesícula biliar con paredes discretamente engrosadas, riñón izquierdo con leve dilatación del sistema colector, riñón derecho normal,

asas intestinales normales rodeadas de abundante líquido libre en todos los espacios. Útero grávido con feto único muerto de 12 semanas de gestación según biometría. Para anexial derecho con lesión multilobulada, de gran tamaño, que ocupa fosa ilíaca y flanco derecho, predominantemente sólida con áreas quísticas heterogéneas en su interior, cuyas medidas en sus mayores dimensiones fueron 17,3 x 9,9 x 13,7 cm (Figura 1). El Doppler color presenta importante vascularización central y periférica de baja resistencia (IR=0,3), sospechoso de malignidad por neoangiogénesis, aunque no patognomónico (Figura 2). (c) Resonancia magnética nuclear: muestra ascitis y lesión de ocupación de espacio de componente mixto (sólido-quístico), con comportamiento isoíntenso al músculo en T1 y discretamente hiperíntenso en T2 y fat sat; sin observarse adenopatías sospechosas ni signos de carcinomatosis o metástasis a otras estructuras. Ovario izquierdo sin anomalías (Figura 3).

**Diagnósticos presuntivos:** 1. Aborto retenido de 12 semanas. 2. Tumoración anexial. 3. Síndrome pseudo-Meigs. 4. Anemia.

**Intervención:** Se analiza el caso en junta médica entre ginecólogos y especialistas de las disciplinas de oncología médica y quirúrgica, cirugía general,



Figura 1. Ecograma abdominal. Tumoración parauterina multilobulada de predominio sólida (A-B-D) y ascitis (C).

psicología clínica y hematología. Previa información de su situación médica a la paciente y sus familiares, se utiliza consentimiento informado para realización de cirugía y ante la alta sospecha de malignidad, le fueron planteados los diversos escenarios que se pudiesen encontrar durante la intervención quirúrgica, manifestando la paciente su deseo de una cirugía radical.

Se practicó laparotomía exploradora en la cual se drenan 7500 cc de líquido peritoneal, visualizándose gran tumor vascularizado con zonas de necrosis. Se extrajo pieza tumoral de 22 x 15 x 12 cm, ovalada, ligeramente lobulada, color blanco grisáceo con áreas de color marrón negruzco (Figura 4). Biopsia por congelación revela tumor embrionario de ovario con características histológicas correspondiente a disgerminoma.

Se realiza protocolo para tumoración ovárica, tomándose biopsias de espacios parietocólicos, epiplón mayor, peritoneo vesicouterino y fondo de saco posterior; además citologías de cúpulas diafragmáticas y lóbulos hepáticos. Se procede a la realización de histerectomía abdominal total con feto in útero, más salpingo-ooforectomía bilateral. La paciente egresa a las 72 horas del postoperatorio en aparentes buenas condiciones generales con seguimiento por consulta externa.

El informe histopatológico definitivo reveló la presencia de un tumor sólido con superficie de corte blanco-grisáceo, ligeramente encefaloide y consistencia blanda, con áreas de aspecto necrótico. El examen microscópico muestra crecimiento neoplásico sólido constituido por islotes grandes y medianos de células neoplásicas grandes, ovaladas, con núcleos hiper cromáticos y pleomórficos,

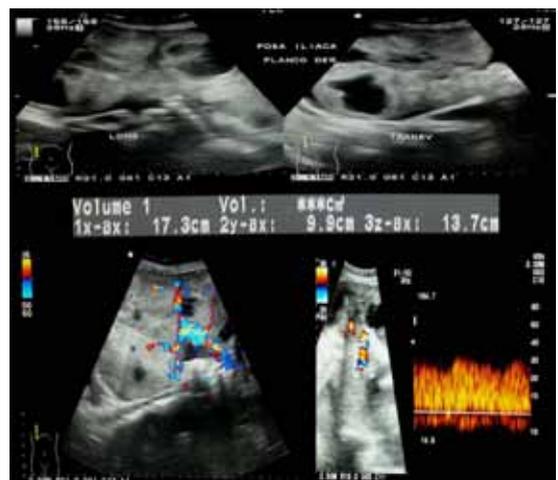
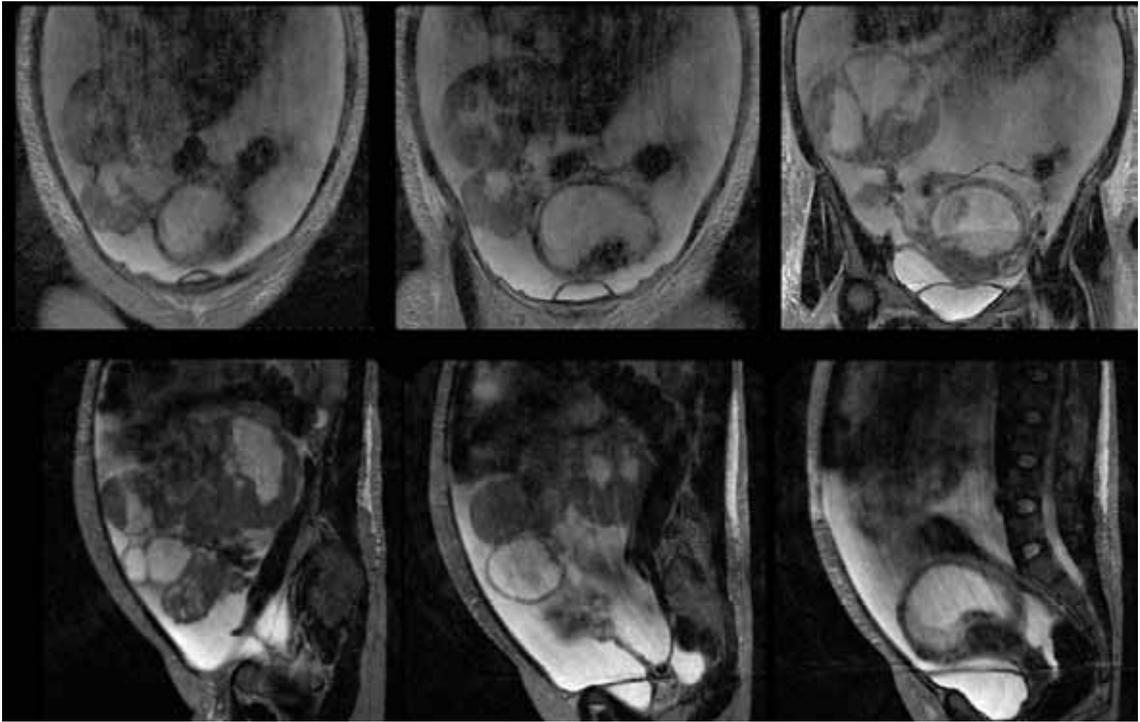
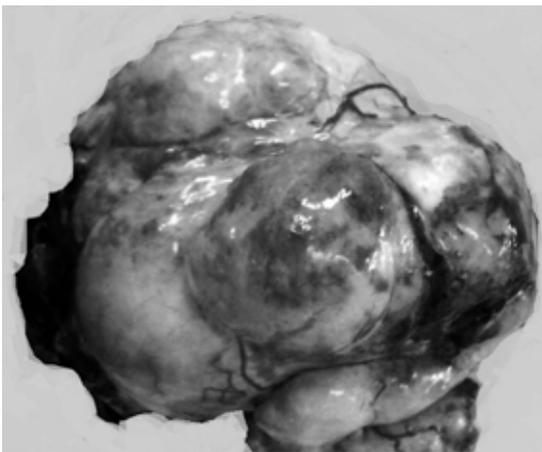


Figura 2. Ecograma abdominal con doppler color. Nótese la vascularización central y periférica de baja resistencia



*Figura 3.* Imágenes de resonancia magnética nuclear sobre región abdomino-pélvica que evidencian la presencia de ascitis y lesión ocupante de espacio de componente mixto (sólido-quístico).



*Figura 4.* Pieza tumoral sólida de ovario derecho de aspecto multilobulado y ligeramente encefaloide.

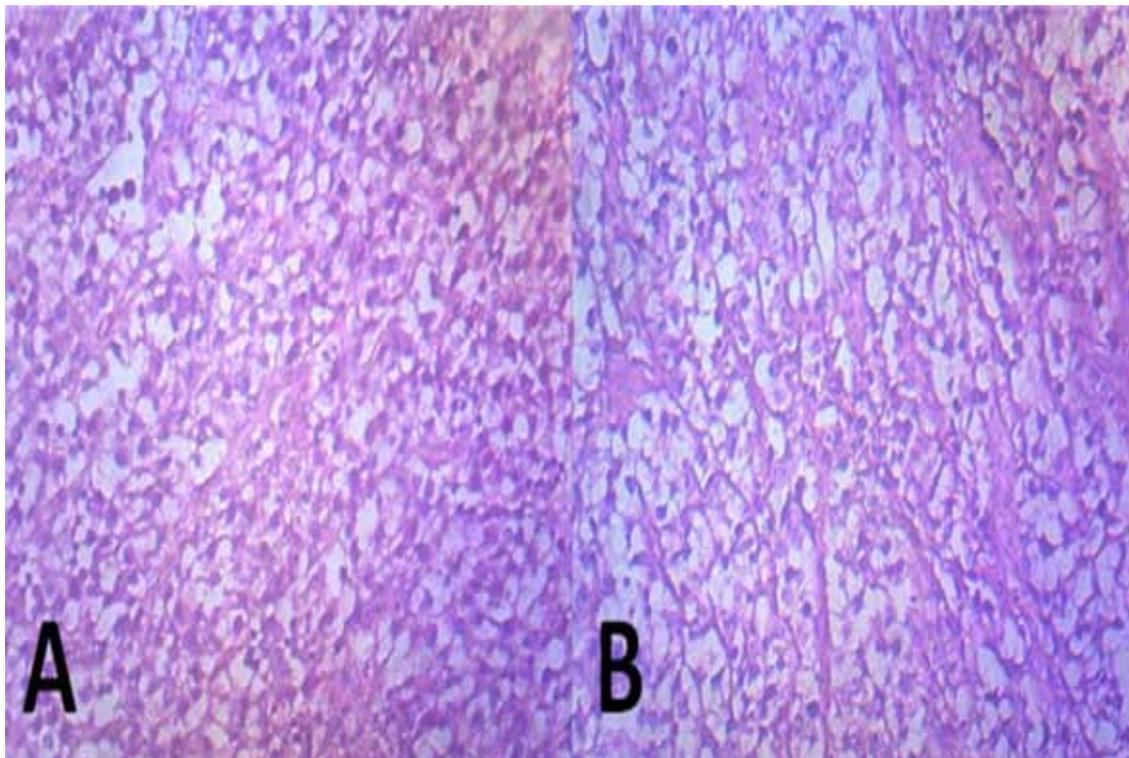
mitosis celulares atípicas y típicas en células tumorales e infiltrado linfocitario (Figuras 5 y 6), concluyendo como diagnóstico un tumor sólido de ovario tipo disgerminoma estadio I a. Es reevaluada por el servicio de Oncología Médica y Radioterapia, actualmente en protocolo de quimioterapia.

## DISCUSIÓN

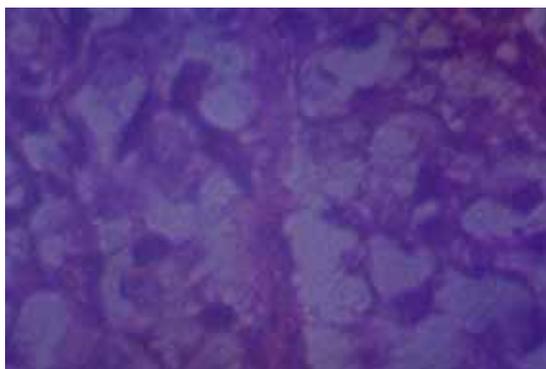
La asociación entre cáncer y embarazo es poco común, hecho notorio en la revisión de la literatura efectuada, donde se ha evidenciado que la mayoría de los casos publicados son aislados o series pequeñas. Esta relativa rareza en la frecuencia del cáncer asociado a embarazo evita la realización de grandes estudios prospectivos y los consensos en el manejo (4).

El diagnóstico de cáncer durante la gestación ocasiona una serie de conflictos tanto a la madre y familia, como al equipo médico tratante, enfrentándolos a desafíos que van desde al aspecto médico, psicológico y ético, los cuales conllevan riesgos adicionales al binomio madre-hijo en su concepción natural (19).

La mayoría de las masas anexiales son fáciles de identificar mediante ultrasonido, sin embargo la ecografía Doppler de segundo nivel es necesaria. La resonancia magnética nuclear no suele ser imprescindible y la tomografía se encuentra contraindicada durante la gestación (8). Sin embargo, cuando existen dudas en los resultados del ultrasonido, la resonancia magnética nuclear es el método de elección para complementar o corroborar los hallazgos (11).



*Figura 5.* Islotes de células neoplásicas grandes y ovaladas, con núcleos hipercromáticos y pleomórficos, mitosis atípicas e infiltrado linfocitario. Hematoxilina-Eosina, 100X.



*Figura 6.* Islotes de células neoplásicas grandes y ovaladas. Hematoxilina-Eosina, 400X.

A su vez, la mayoría de los marcadores tumorales para neoplasias ováricas (CA-125, alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica, lactato deshidrogenasa e inhibina) son de valor limitado durante el embarazo puesto que se encuentran elevadas y fluctúan con la edad gestacional (20). Inclusive en las mujeres no grávidas la determinación de Ca-125 sérico es

controversial dada la alta tasas de falsos positivo, pudiendo estar elevado en condiciones normales (7). Aunque no hay un marcador sérico específico para los disgerminomas, se han reportado niveles elevados de deshidrogenasa láctica y gonadotropina coriónica humana (21). En el presente caso se encontró una elevación de la deshidrogenasa láctica y niveles normales de alfafetoproteína.

En las mujeres menores de 30 años de edad, los tumores de células germinales de ovario, constituyen las neoplasias ováricas más frecuente (7), estando reportado por numerosos investigadores (15,22-25) que dentro de los tumores germinales, especialmente los disgerminomas, así como también las neoplasias limítrofes epiteliales son las más comunes en las pacientes embarazadas. En esta paciente el resultado anatomopatológico determinó la presencia de un disgerminoma, en estadio I a según la clasificación FIGO.

Sin embargo, al igual que en la mujer no grávida, se ha señalado los tumores epiteliales como los más frecuentes, detectándose en más del 50% de los casos, mientras que los tumores germinales se encontrarían en segundo lugar con aproximadamente 30% de los casos (10), representando el disgerminoma 20% a 30% de los tumores ováricos

malignos en gestantes (11, 21). Al respecto, Sepúlveda y cols (17), han afirmado que el tumor maligno más común que complica el embarazo si es el disgerminoma, pero los tumores malignos de origen epitelial como grupo son los más comunes.

El disgerminoma es el tumor de células germinales más frecuente, el cual es bilateral solo en 10-15% de los casos, es quimio y radio sensible, alcanzando tasas de respuesta cercanas al 75% inclusive en casos de metástasis o recurrencia (18,21). Cabe mencionar, que estos tumores de células germinales a menudo se diagnostican en etapas tempranas y con frecuencia tienen presentación unilateral (7), tal como se presentó en esta gestante.

Es una suposición común por los pacientes y los médicos que si un CAO se diagnostica durante el embarazo, el tratamiento requiere sacrificar el bienestar del feto. Sin embargo, en la mayoría de los casos, es posible ofrecer un tratamiento adecuado a la madre y al feto sin ponerlos en grave riesgo (8).

En la actualidad el tratamiento estándar del cáncer de ovario se apoya en dos pilares fundamentales: cirugía y quimioterapia (10), sin embargo, la decisión de tratar o retrasar el tratamiento en la mujer embarazada con cáncer es difícil y está influenciada por diversos factores como la etapa clínica de la enfermedad, la edad gestacional, las condiciones generales del producto y la madre, así como de los principios éticos, culturales y religiosos de la paciente y, lo más importante, el deseo de la enferma de continuar o no con el embarazo después de informarle sobre los riesgos y beneficios del tratamiento para ella y el producto (4).

Dado a que el grupo de mujeres en edad fértil es el más afectado, el tratamiento debe considerar la preservación de la fertilidad (7). Los reportes proponen buenos resultados maternos y fetales con un enfoque conservador quirúrgico para el cáncer de ovario en el embarazo, eliminando sólo el ovario afectado; cirugía que puede ser seguida de quimioterapia durante el embarazo si el tumor es agresivo y cirugía radical posterior al nacimiento (3). Al respecto, algunos autores (7,10) señalan que sólo debería realizarse este tipo de cirugía conservadora en caso de ser una tumoración de células germinales, tumores del estroma en estadio I, tumores con bajo potencial maligno y en estadio I a, o cáncer invasivo grado 1 o 2, y contando con el consentimiento de la paciente. Sin embargo, en el presente caso la paciente había completado su deseo genésico y una vez notificada sobre su estado de salud, su deseo no fue recibir un manejo quirúrgico conservador, sino un tratamiento agresivo como el realizado, previo informe al comité de bioética institucional y haber consignado la paciente su consentimiento informado.

La cirugía se ha sugerido realizarla cuando se traten de masas ováricas que persistan en el segundo

trimestre, mayores que 5-10 cm de diámetro, o que presenten características ecográficas de neoplasia maligna (componentes sólidos, proyecciones papilares, septos, apariencia multiquística) (8,9). Ante la sospecha de una tumoración maligna debe actuarse en principio como si se tratara de una paciente no gestante: laparotomía con lavado peritoneal más exploración pélvica junto con biopsia intraoperatoria de la tumoración (9,10). El momento ideal para la intervención quirúrgica es en el segundo trimestre, 16-18 semanas, ya que en este período la extirpación de cualquier lesión ovárica que involucre al cuerpo lúteo no causaría el aborto (9,12,26).

La terminación del embarazo antes del tratamiento por lo general se recomienda para las mujeres con CAO diseminado diagnosticado en el primer trimestre del embarazo, pero si es en un embarazo avanzado las decisiones deben ser adaptadas individualmente (3). Los tumores de células germinales con bajo potencial maligno pueden ser manejados con la extirpación del tumor, el ovario y la trompa, para permitir la conservación del útero y el ovario contra lateral, sin embargo, la mayoría de los tumores de células germinales y carcinomas epiteliales invasivos necesitarán de quimioterapia adyuvante (9). El disgerminoma durante la gestación por lo general tiene buen pronóstico dado a que la mayoría se encuentran en estadio inicial y sólo con manejo quirúrgico conservador hay una recurrencia de alrededor 10% (21).

Cabe recordar, que a pesar que existen reportes del manejo laparoscópico de masas anexiales durante la gestación, sólo se deben operar por laparoscopia en el embarazo las masas anexiales no sospechosas de malignidad, puesto que es imposible realizar tanto una adecuada estadificación como evaluar las áreas no visualizadas (27). Por su parte, la histerectomía sólo es necesaria en pocas ocasiones en los casos de neoplasias malignas (26), sobre todo, en las mujeres que han completado su maternidad y se haya cumplido con los procedimientos apropiados de estadificación. Se recomienda la realización de histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral y apendicectomía (7).

Hasta la fecha, los estudios han demostrado que la administración de fármacos citotóxicos durante el segundo y tercer trimestre plantea un mínimo peligro para los fetos en desarrollo. No obstante, cuando estos fármacos se administran durante el primer trimestre, la situación es diferente. El tratamiento estándar de los tumores de células germinales consiste en bleomicina, etoposido y cisplatino (1,28). Los disgerminomas son muy sensibles a la quimioterapia, que es el tratamiento de elección durante la gestación sobre todo después de las 20 semanas (21).

El tratamiento con cisplatino solo después del

primer trimestre parece seguro, por lo menos en el corto plazo, y no se ha observado un aumento en el riesgo de malformaciones y parto pretérmino. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que aun cuando la quimioterapia se administre en el primer trimestre, se pueden obtener neonatos sanos y con un desarrollo neurológico normal (1).

La asociación de tumor ovárico y embarazo no parece influir tanto en el pronóstico materno como tampoco en el perinatal; no reportándose un aumento de la frecuencia de abortos, partos prematuros y depresión neonatal (12). El pronóstico del CAO es mejor en las mujeres jóvenes, debiéndose fundamentalmente a que presentan con mayor frecuencia tumores en estadios iniciales, con grado histológico bajo y con menor cantidad de tumor residual tras la cirugía inicial (29).

## CONCLUSIÓN

La coincidencia de CAO durante el embarazo es rara, siendo los digerminomas los tumores malignos más frecuentemente diagnosticados. El manejo de la paciente embarazada con cáncer no es fácil, por tanto, el abordaje multidisciplinario es esencial para el óptimo resultado de la madre e hijo, requiriéndose de múltiples disciplinas médicas como el ginecólogo, el pediatra neonatólogo, los oncólogos ginecólogos, médico y radioterapeuta, así como del apoyo psicológico a la paciente y familia.

## REFERENCIAS

- Grupp S, Einarson A, Koren G. Cancer in pregnancy. Motherisk on-line question and answer forum. *Can Fam Physician* 2007;53:1891-2.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:536-44.
- Terán MA, Gómez AC, Barrera N. Cáncer asociado al embarazo: Informe de 36 pacientes. *Cirujano General* 2005;27:37-41.
- Corredor E, Castillo M. Cáncer en mujeres embarazadas y su extensión a la unidad fetoplacentaria. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58:232-6.
- Nevin J, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B, Van Wyk L. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2005;50:228-39.
- Blair AR, Casas CM. Gynecologic Cancers. *Prim Care Clin Office Pract* 2009;36:115-30.
- Marret H, Lhomme C, Lecuru F, Canis M, Lévêque J, Goffier F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:18-21.
- Santos J, Reyna E, Torres D. Neoplasias ginecológicas malignas y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72:123-32.
- Monleón J, Goberna L, Monleón FJ. Cáncer y gestación. *Clin Invest Gin Obst* 2006;33:80-92.
- Arteaga AC, Aranda C, Márquez G, Colín A. Tumor anexial y embarazo: diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:160-7.
- Tapia M, Orellana R, Cisterna P, Gazitúa R, Sepúlveda R. Tumores anexiales y embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(6):391-4.
- Oehler M, Wain G, Brand A. Gynaecological malignancies in pregnancy: A review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003; 43:414-20.
- Villagrán G, Perucca E, Corvalán M, Siebert A, Iracheta A. Experiencia de masas anexiales que complican el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:296-9.
- Martín AM, Gorostidi S, Montero JJ, Diego JA, de Miguel JR, García M, González I. Gestación y tumor de Krukenberg secundario a carcinoma gástrico. *Prog Obstet Ginecol* 2004;47:344-8.
- Argento M, Hoffman P, Gauchez A. Ovarian cancer detection and treatment: current situation and future prospects. *Anticancer Res* 2008;28:3135-8.
- Sepúlveda J, Castillo W, Pinto V, García F. Cistadenocarcinoma mucinoso gigante de ovario en el embarazo. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Col Obstet Ginecol* 2001;52(3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1952/195218277006.pdf>.
- Martínez AA, Robles SD, Morales DF. Digerminoma y embarazo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(Supl 1):S66-S67.
- Urdaneta J, Baabel N, Contreras A. Cáncer cérvico-uterino asociado al embarazo. Reporte de un caso. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2009;74:315-21.
- Cheli C, Morris D, Neaman I, Dai J, Allard W, Yeung K. Measurement of four tumor marker antigens in the sera of pregnant women. *J Clin Lab Anal* 1999;13:35-9.
- Aguilar PR, Huanca L, Valdivia H, Sánchez J. Digerminoma de ovario asociado a gestación y síndrome de pseudo Meigs: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Cancerológica* 2011;39:33-8.
- Behtash N, Karimi Zarchi M, Modares Gilani M, Ghaemmaghami F, Mousavi A, Ghotbizadeh F. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2266699/pdf/1471-2393-8-3.pdf>.
- Zhao X, Huang H, Lian L, Lang J. Ovarian cancer in pregnancy: A clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:8-15.
- Souza L, Marques R, Nicolau S, Gonçalves W, Scapulatempo C, Goldman S, et al. Neoplasia "borderline" do ovário e gestação: relato de caso. *Rev Imagem* 2006;28:187-91.
- Novoa A. Cáncer germinal de ovario y embarazo. *Ginecol Obstet Méx* 2001;69:282-7.
- Sayar H, Lhomme C, Verschraegen C. Malignant adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:569-93.
- Abu-Rustum N, Sonoda Y. Transperitoneal laparoscopic staging with aortic and pelvic lymph node dissection for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2007;104:5-8.
- Otton G, Higgins S, Phillips K, Quinn M. A case of early-stage epithelial ovarian cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:413-17.

29. Vera R, Prujá E, Marcos M, Albistur JJ, Tejedor M, Valerdi JJ. Factores pronósticos en los tumores de origen ginecológico. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2001;24(Supl.1):121-32. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/suple1/suple11a.html>.
-

## Casos Clínicos

# Angiosarcoma primario de mama y carcinoma papilar de tiroides sincrónico: presentación de un caso

María del Carmen Manzanares C.<sup>1</sup>, Virginia Muñoz A.<sup>1</sup>, Susana Sánchez G.<sup>1</sup>,  
Fernando Martínez P.<sup>1</sup>, Jesús Martín F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

## RESUMEN

*Antecedentes:* El angiosarcoma primario de mama constituye un tumor infrecuente que se desarrolla de forma predominante en mujeres en la tercera y cuarta décadas de la vida. Los nódulos tiroideos incidentales son aquellos que se objetivan en pruebas de imagen realizadas por otra causa y se observan en menos de un 10% con la tomografía por emisión de positrones (PET). *Objetivo:* Presentar el caso excepcional de una paciente con angiosarcoma primario de mama y un carcinoma papilar de tiroides sincrónicos. *Caso clínico:* Mujer de 34 años con angiosarcoma primario en la mama derecha sometida a mastectomía simple. En el estudio de extensión se halló un incidentaloma tiroideo derecho compatible con carcinoma papilar que requirió tiroidectomía total y linfadenectomía del compartimento central cervical en un segundo tiempo. *Comentario:* Los angiosarcomas primarios suponen menos del 0,05% de todos los tumores primarios malignos de la mama. El diagnóstico definitivo de estos tumores viene definido por el estudio anatomopatológico, que establece tres grados: alto, bajo e intermedio, los cuales se relacionan de forma directa con la supervivencia. La prevalencia de los incidentalomas malignos tiroideos objetivados por PET varía del 14-30,9%, según diferentes estudios. La planificación del tratamiento quirúrgico de las neoplasias incidentales tiroideas en pacientes con otro tumor primario debe analizarse de forma individualizada, según la supervivencia esperada del tumor primario.

**PALABRAS CLAVE:** *Angiosarcoma primario mama, carcinoma papilar tiroides, nódulo incidental tiroideo*

## SUMMARY

*Background:* The primary angiosarcoma of breast is a rare tumor that develops predominantly in women in the third and fourth decades of life. Incidental thyroid nodules are observed in imaging tests performed for other reasons and it's observed in less than 10% with the positron emission tomography (PET). *Aims:* To report the exceptional case of a patient with primary angiosarcoma of the breast and synchronous thyroid papillary carcinoma. *Clinical case:* Female patient 34 year old with primary angiosarcoma in the right breast, submitted to a simple mastectomy. In the extension study we found an incidental thyroid papillary carcinoma that required a total thyroidectomy and central cervical lymphadenectomy in a second time. *Comments:* The primary angiosarcoma are less than 0.05% of all primary malignant tumors of the breast. The definitive diagnosis is determined by the pathology, which defines three grades: high, low and intermediate, which relate directly to survival. Prevalence of malignant thyroid incidentalomas observed by PET varies from 14 to 30.9%, according different studies. Planning the surgical treatment of incidental thyroid malignancies in patients with other primary tumor should be analyzed individually, according the expected survival of the primary tumor.

**KEY WORDS:** *Primary breast angiosarcoma, thyroid papillary carcinoma, thyroid incidentaloma*

## INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma primario de mama constituye un tumor infrecuente que se desarrolla de forma predominante en mujeres en la tercera y cuarta décadas de la vida. Es el tipo de sarcoma más frecuente localizado en la mama, con una frecuencia del 8%. Su etiología es desconocida a diferencia de los secundarios que se presentan en pacientes con antecedentes de cáncer de mama sometidas a cirugía y radioterapia, y en pacientes con linfedema crónico (síndrome de Stewart-Treves) (1). Borman en 1907 realizó la primera descripción clásica de la patología, acuñando el término "hemangioma metastatizante" (2).

Los nódulos tiroideos incidentales son aquellos que se objetivan en pruebas de imagen realizadas por otra causa, típicamente no son palpables y se observan en menos de un 10% de los casos mediante tomografía por emisión de positrones (PET) (3). Sin embargo, que el incidentaloma tiroideo sea un carcinoma papilar y además sincrónico a un angiosarcoma primario de mama puede ser considerado un suceso excepcional.

Presentamos el caso de una paciente de 34 años con un angiosarcoma primario en la mama derecha, y un carcinoma papilar sincrónico de tiroides.

### Caso clínico

Mujer de 34 años con antecedentes de cistocèle y distonía cervical en tratamiento con toxina botulínica. Fue estudiada tras la autopalpación de un nódulo de 3-4 cm en intercuadrantes superiores de la mama derecha. En el estudio ecográfico se objetivó una lesión sólida de 35 mm, heterogénea y con flujo vascular arterial de baja resistencia. En la mamografía se observó una tumoración irregular de límites imprecisos sugestiva de malignidad (BI-RADS 4). Se realizó biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía del nódulo y su estudio histológico objetivó una neoformación vascular sospechosa de malignidad y sugestiva de angiosarcoma. En la PET realizada como estudio de extensión no se evidenció extensión regional ni a distancia del tumor mamario, llamando la atención la captación de un nódulo tiroideo derecho (Figura 1).

El tratamiento quirúrgico realizado de forma programada fue la mastectomía simple derecha. El tumor a nivel microscópico presentaba una proliferación de células fusiformes hiper cromáticas con numerosas mitosis. Dichas células revestían canales anastomosantes con formación de yemas y estructuras papilares que constituían canales vasculares y nódulos sólidos con zonas de hemorragia y necrosis. Las células fueron positivas para la tinción inmunohistoquímica del Factor VIII (Figura 2). El estudio anatomopatológico confirmó el diagnós-

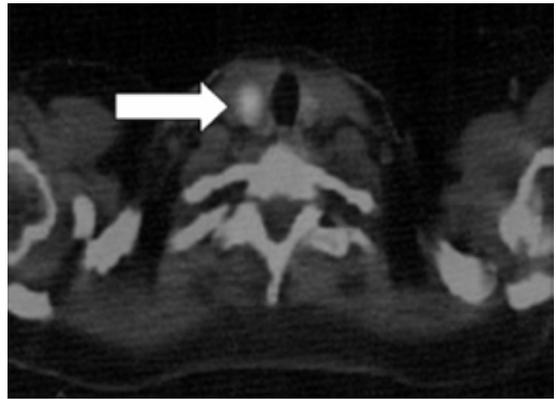


Figura 1. Nódulo tiroideo incidental objetivado en PET (flecha blanca).

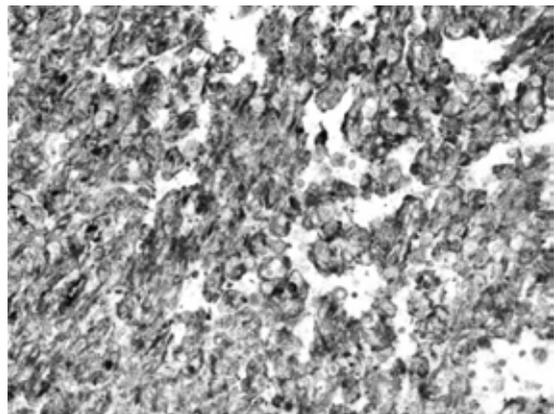


Figura 2. Tinción inmunohistoquímica para Factor VIII en las células neoplásicas mamarias. (Aumento 20X).

tico de angiosarcoma de alto grado o pobremente diferenciado con márgenes libres. La paciente recibió tratamiento adyuvante durante 6 ciclos con Docetaxel y Gemcitabina.

Posteriormente, se amplió el estudio del hallazgo tiroideo mediante una ecografía cervical en la que se objetivaron dos nódulos en el lóbulo tiroideo derecho (12 mm y 29 mm, respectivamente) y un nódulo de 6 mm en el lóbulo tiroideo izquierdo, sin visualizar adenopatías de tamaño significativo. Se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de ambos nódulos tiroideos derechos, siendo sospechosa para células tumorales malignas (compatible con carcinoma papilar) la del nódulo de menor tamaño. La paciente fue sometida a una tiroidectomía total donde se confirmó intraoperatoriamente el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides en el nódulo tiroideo derecho de 12 mm, realizando a

continuación una linfadenectomía cervical bilateral del compartimento central. El estudio histológico diferido confirmó el diagnóstico intraoperatorio de la lesión tiroidea, objetivando 6 adenopatías afectadas de 30 en el vaciamiento central derecho y ninguna de las 10 extraídas en el izquierdo. Posteriormente recibió una dosis de I-131. La paciente se encuentra clínicamente asintomática tras 36 y 30 meses de seguimiento mamario y cervical, respectivamente.

## DISCUSIÓN

Los angiosarcomas de novo o primarios suponen menos del 0,05% de todos los tumores primarios malignos de la mama y muestran un predominio por la mama derecha, como en nuestro caso (1,4,5).

El angiosarcoma mamario debuta como un nódulo o masa indolora de crecimiento rápido, que puede provocar una coloración azulada en la piel suprayacente (17-25%) y en ocasiones puede confundirse con un fibroadenoma (1). Los hallazgos mamográficos son inespecíficos (masa pobremente definida sin microcalcificaciones) (1), y se producen hasta un 33% de falsos negativos (6). En la ecografía con Doppler habitualmente se aprecia una lesión bien definida, con características heterogéneas (hipo e hiperecoicas) (1,7) y la resonancia magnética (RM) en T2 objetiva una captación incrementada de contraste que sugiere la presencia de estructuras vasculares (1,8). El diagnóstico preoperatorio es complicado pues Chen y cols (9) describen hasta un 37% de falsos negativos en las biopsias percutáneas.

El diagnóstico definitivo de estos tumores viene definido por el estudio anatomopatológico: canales vasculares anastomosados con atipia en las células endoteliales. Rosen y cols (10) a nivel microscópico establecieron tres grados histológicos: Alto grado o pobremente diferenciado, con áreas sólidas, papilares, necróticas y hemorrágicas con abundantes mitosis y marcado pleomorfismo celular. Grado intermedio, que no se objetivan áreas con necrosis ni hemorragia y las zonas sólidas y papilares son escasas; las mitosis únicamente se observan en las papilas. Bajo grado o bien diferenciado, en el que no existen áreas papilares, sólidas, necróticas ni hemorrágicas; se objetivan vasos formados por una o dos capas de células endoteliales, sin mitosis (1,11). El análisis inmunohistoquímico muestra positividad para los anticuerpos antifactor VIII, CD31, CD34 y VEGF-R (1,5,12).

Como diagnóstico diferencial se incluye el cistoadenoma filodes, sarcoma estromal, carcinoma metaplásico, carcinoma de célula escamosa, mioepitelioma, fibromatosis, fibrosarcoma, liposarcoma y hemangioma benigno (1,5).

El angiosarcoma mamario muestra un comportamiento sumamente agresivo, cuyo pronóstico se relaciona directamente con el grado histológico (1,5,8,13). La supervivencia a 5 años en tumores de bajo grado es del 91%, 68% en los de grado intermedio y 14% en los de alto grado (1,14). La supervivencia media tras el diagnóstico es de 1,9-2,1 años (8). Las metástasis se producen vía hematogena y se describen en pulmón, hígado, piel, hueso y mama contralateral (1).

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con márgenes libres, habitualmente mediante una mastectomía simple, dada la baja frecuencia de metástasis ganglionares (1,5%) que no justifica la linfadenectomía axilar electiva (1,5). La radioterapia adyuvante parece disminuir las recurrencias locales (20-50%) y ciertos quimioterápicos (Paclitaxel) (15,16) así como nuevos agentes (Bevacizumab, Rapamicina) (17,18) administrados de forma adyuvante muestran ciertos beneficios aplicados de forma individualizada.

Los nódulos incidentales tiroideos pueden ser objetivados mediante múltiples pruebas de imagen: tomografía axial computarizada (TAC), RM, PET, ecografía, etc, las cuales se realizan como estudio de extensión rutinario de múltiples neoplasias (gastrointestinales, mama, linfomas, pulmón, etc.). La prevalencia de incidentaloma tiroideos objetivados por PET varía de 1,2-8,4%, con una incidencia de lesiones malignas del 14 al 30,9%, según diferentes estudios (3,19-21). La prevalencia de lesiones incidentales tiroideas en pacientes con cáncer parece ser similar a la objetivada en pacientes sanos (3,21).

En pacientes con antecedentes de una neoplasia primaria se recomienda completar su estudio con una ecografía cervical y realizar una PAAF guiada por ecografía del nódulo si presenta un diámetro igual o superior a 1 cm, y así poder filiar sus características histológicas (21).

La planificación del tratamiento quirúrgico de las neoplasias incidentales tiroideas en pacientes con otro tumor primario debe analizarse de forma individualizada, según la supervivencia esperada del tumor primario. En nuestro caso no existen datos en relación a las neoplasias incidentales tiroideas objetivadas durante el estudio de extensión por un tumor mamario.

## CONCLUSIÓN

Los angiosarcomas primarios de mama son tumores infrecuentes con comportamiento muy agresivo, a diferencia de la relativa frecuencia con que se objetivan los incidentalomas tiroideos malignos en estudios de extensión. En nuestro caso, podemos calificar de inusitado el hallazgo sincrónico en una misma paciente de un angiosarcoma primario de mama y un carcinoma papilar de tiroides.

## REFERENCIAS

1. Jaywantrao S, Yadavrao A, Vilas M, Vijay J, Nangarea N, Patil PP. Primary angiosarcoma of breast: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2013;362-4.
2. Schnarkowski P, Kessler M, Arnholdt H, Helmberger T. Angiosarcoma of the breast: mammographic, sonographic and pathological findings. *Eur J Radiol* 1997;24:54-6.
3. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, Inubushi M, Nagayama K, Iwaki H, *et al.* High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. *Endocr J* 2010;57:395-401.
4. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:383-90.
5. Bennani A, Chbani L, Lamchahab M, Wahbi M, Alaoui FF, Badioui I, *et al.* Primary angiosarcoma of the breast: a case report. *Diag Pathol* 2013;8:66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651285/pdf/1746-1596-8-66.pdf>
6. Liberman L, Dershaw DD, Kaufmann RJ, Rosen PP. Angiosarcoma of the breast. *Radiology* 1992;183:649-54.
7. Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, Valero V, Hunt KK, Krishnamurthy S. Mammary angiosarcomas: Imaging findings in 24 patients. *Radiology* 2007;242:725-34.
8. Solanas S, Martínez-Comín L, García-Mur C, Gómez-Pereda R. Angiosarcoma primario de mama: utilidad de la resonancia magnética. *Radiología* 2005;47:347-50.
9. Chen KTK, Kirkegaard DD, Bocian JJ. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1980;46:368-71.
10. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, Kaufman RJ, Kay S, Braun DW Jr, *et al.* Angiosarcoma and other vascular tumours of the breast. Pathologic analysis as a guide to prognosis. *Am J Surg Pathol* 1981;5:629-42.
11. Espinal V, Montoya CM, Tobón F, Lujan M. Angiosarcoma primario de mama. Reporte de caso. *Medicina UPB* 2007;26:137-43.
12. Gennaro M, Valeri B, Casalini P, Carcangiu ML, Gronchi A, Conti AR, *et al.* Angiosarcoma of the breast and VEGF-R expression. *Tumori* 2010;96:930-5.
13. Espat NJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Antonescu C, Xia J, Leung D, *et al.* Confirmed angiosarcoma: prognostic factors and outcome in 50 prospectively followed patients. *Sarcoma* 2000;4:173-7.
14. Rosen PP, Kimmel M, Ernsberger D. Mammary angiosarcoma: the prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer* 1988;62:2145-51.
15. Penel N, Nguyen B, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, *et al.* Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269-74.
16. Silverman LR, Deligdisch L, Mandeli J, Greenspan EM. Chemotherapy for angiosarcoma of the breast: case report of 30 year survival and analysis of the literature. *Cancer Invest* 1994;12:145-55.
17. Rosen A, Thimon S, Ternant D, MacHet MC, Paintaud G, MacHet L. Partial response to bevacizumab of an extensive cutaneous angiosarcoma of the face. *Br J Dermatol* 2010;163:225-7.
18. Vemulapalli S, Mita A, Alvarado Y, Sankhala K, Mita M. The emerging role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of sarcomas. *Target Oncol* 2011;6:29-39.
19. Ja Seong Bae, Byung Joo Chae, Woo Chan Park, Jeong Soo Kim, Sung Hoon Kim, Sang Seol Jung, Byung Joo Song. Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. 2009;7:63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2732624/pdf/1477-7819-7-63.pdf>
20. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30:742-8.
21. Wook K, Kim SK, Kang HS, Sook E, Suk J, Goo I, *et al.* Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4100-4.

## Documentos

# Microcalcificaciones mamarias: revisión de los descriptores y categorías BI-RADS

Patricia Arancibia H.<sup>1</sup>, Teresa Taub E.<sup>1</sup>, José A. de Grazia K.<sup>2</sup>,  
M. Lorena Díaz C.<sup>1</sup>, Alejandra López P.<sup>1</sup>, Carla Sáez T.<sup>1</sup>, Tomás Cermenati B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Imágenes Mamarias, <sup>2</sup> Médico Becado de Radiología. Centro de Imagenología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

## RESUMEN

Las calcificaciones mamarias son hallazgos frecuentes en la mamografía. La mayoría de ellas son originadas por patología benigna, aunque algunos patrones agrupados específicos pueden ser causados por patología maligna, especialmente el carcinoma ductal in situ. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión de los descriptores y categorías BI-RADS de las microcalcificaciones, señalando sus características más importantes y el riesgo de malignidad asociado a cada descriptor.

**PALABRAS CLAVE:** *Microcalcificaciones, BI-RADS, cáncer de mama*

## SUMMARY

Breast calcifications are frequent findings on mammography. Most of them are caused by benign pathologies, although some specific grouped patterns may be caused by malignancy, especially ductal carcinoma in situ. The aim of this article is to review the BI-RADS descriptors and categories of microcalcifications, marking its most important characteristics and the risk of malignancy associated with each descriptor.

**KEY WORDS:** *Microcalcifications, BI-RADS, breast cancer*

## INTRODUCCIÓN

Las calcificaciones mamarias corresponden a depósitos de calcio al interior del tejido mamario. Son hallazgos frecuentes en la mamografía, especialmente en mujeres postmenopáusicas. Si bien, la mayoría de las microcalcificaciones son originadas por patología benigna, algunos patrones agrupados específicos pueden ser causados por patología maligna (1). Aproximadamente el 55% de los cánceres de mama no palpables presentan microcalcificaciones visibles (2).

El carcinoma ductal in situ (CDIS) corresponde al 25-30% de los cánceres de mama (3). Es un cán-

cer intraductal, que no ha atravesado la membrana basal, sin tener aún la capacidad de generar metástasis. Presenta un mejor pronóstico que el carcinoma invasor. En la era previa a la incorporación de la mamografía de screening, el diagnóstico del CDIS era infrecuente y la mayoría de los cánceres se pesquisaba en etapas avanzadas. Hoy en día, con la incorporación de la mamografía, es posible pesquisar cada vez más microcalcificaciones sospechosas, que son su principal forma de manifestación. Las microcalcificaciones son responsables de la detección del 85-95% de los casos de CDIS en mamografía (3,4).

La mayoría de las calcificaciones corresponden a hallazgos benignos que no requieren un seguimiento especial, como adenosis o cambios fibroquísticos. Cuando las microcalcificaciones se encuentran agrupadas, deben ser estudiadas con placas adicionales magnificadas en cráneo-caudal y lateral estricta (5,6), aún cuando el estudio sea digital. Para que esto se realice en forma adecuada se requiere de óptimos estándares de calidad en la adquisición del examen, con tiempos de exposición cortos, adecuada compresión y contraste, situando los grupos a estudiar bien centrados dentro de la placa.

En la actualidad algunos centros internacionales utilizan el sistema de detección asistida por computador (computer-aided detection o CAD) en sistemas digitales, el cual ha demostrado disminuir el número de falsos negativos (7), sin embargo, debe ser utilizado con precaución, porque tiene una sensibilidad variable en la detección de las calcificaciones más tenues como las amorfas (8).

Desde el punto de vista de su estructura química, las calcificaciones pueden corresponder a depósitos de oxalato de calcio o fosfato de calcio. El fosfato de calcio suele presentarse en lesiones malignas y se describe como de mediana a alta densidad. El oxalato de calcio se asocia principalmente a lesiones benignas y se describe como de mediana a baja densidad. Ambos tipos de calcificaciones pueden coexistir y no es posible determinar con certeza el tipo de compuesto mediante la mamografía.

Por lo general las microcalcificaciones no son caracterizables por ecografía, y sólo suelen verse aquellas muy abundantes, de gran tamaño o asociadas a alguna estructura en particular como nódulos o quistes.

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión de los descriptores y categorías BI-RADS (Breast Imaging Report and Database System) de las microcalcificaciones, señalando sus características más importantes y el riesgo de malignidad asociado a cada descriptor.

## DESCRIPTORES BI-RADS DE DISTRIBUCIÓN DE LAS MICROCALCIFICACIONES (9)

Los descriptores BI-RADS de distribución de las microcalcificaciones se ilustran en la Figura 1.

**Distribución agrupada:** Corresponden a microcalcificaciones agrupadas cuando se encuentra al menos cinco calcificaciones en un área pequeña de tejido (menor o igual a 1 cc). Estas calcificaciones pueden estar en las unidades ducto-lobulillares terminales (TDLU), conductos, estroma, masas o en la piel. Requieren evaluación complementaria con proyecciones magnificadas y deben estar agrupadas en ambas proyecciones para considerarlas como tal, puesto que si sólo se ven agrupadas en una proyección puede corresponder a sobreposición de calcificaciones en distintas posiciones. Se consideran benignas o malignas según la morfología de cada grupo. El valor predictivo positivo para malignidad descrito en la literatura es entre 22-28% (10,11).

**Distribución regional:** Este patrón describe calcificaciones en un área extensa (mayor a 2 cc) o en más de un cuadrante de tejido mamario, sin presentar una distribución ductal. Generalmente son benignas, pero se debe considerar la morfología.

**Distribución difusa o dispersa:** Son calcificaciones distribuidas aleatoriamente dentro de la mama. Pueden ser uni o bilaterales y generalmente son benignas.

**Distribución segmentaria:** Este patrón de distribución sugiere el depósito de calcio en los ductos y sus ramas, siguiendo la forma anatómica de un lóbulo mamario, es decir, en forma de triángulo cuyo vértice se dirige hacia el pezón. Si bien puede presentarse en patología benigna, como las calcificaciones secretoras, su presentación sugiere la presencia de un cáncer extenso o multifocal. El valor predictivo positivo para malignidad descrito en la literatura es entre 40-56% (10,11).

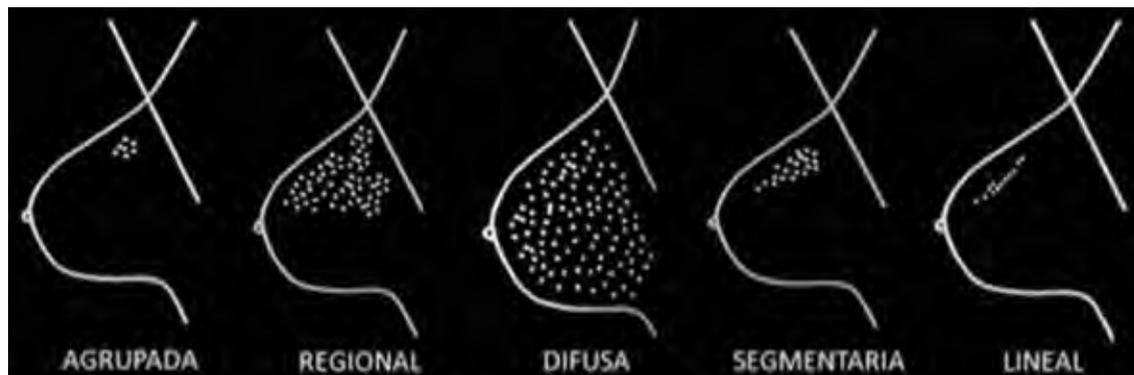


Figura 1. Descriptores BI-RADS de distribución de las microcalcificaciones.

**Distribución lineal:** Las calcificaciones se distribuyen en una línea que puede ramificarse, sugiriendo una distribución ductal. Sugiere malignidad, con un valor predictivo positivo entre 50-67% (10,11).

## DESCRIPTORES BI-RADS DE MORFOLOGÍA DE LAS MICROCALCIFICACIONES (9)

### A. Calcificaciones típicamente benignas

**Calcificaciones vasculares:** Corresponden a depósitos de calcio en las paredes de las arterias mamarias. Generalmente son bilaterales, aunque suelen ser más evidentes a un lado. Se visualizan como trayectos paralelos o en “riel de tren” que corresponden a una visión tangencial de cada pared vascular, las que se asocian claramente a estructuras tubulares correspondientes al trayecto vascular (1). Suelen ser serpentiginosas, continuas o discontinuas (Figura 2). Desde el punto de vista de diagnóstico diferencial, se ramifican menos que las calcificaciones de origen ductal. Son más frecuentes en pacientes mayores de 50 años, diabéticas e insuficientes renales crónicas en diálisis y tienden a disminuir con el uso de terapia de reemplazo hormonal. Algunas publicaciones internacionales las han asociado con mayor riesgo de cardiopatía coronaria y enfermedad cardiovascular, siendo indeterminado aun su rol como marcador de riesgo cardiovascular (12).

**Calcificaciones cutáneas:** Corresponden a pequeñas calcificaciones de las glándulas sebáceas, generalmente asociadas a procesos inflamatorios como la foliculitis crónica (13). Son frecuentes, generalmente múltiples y patognomónicas. Su morfología es poligonal, a veces redonda, con centro radiolúcido (13). Miden entre 1 y 2 mm y se ubican más frecuentemente en el pliegue inframamario, región paraesternal, axila o areola. Se visualizan periféricamente en al menos una de las dos proyecciones (13). En ocasiones, las calcificaciones cutáneas pueden impresionar de origen parenquimatoso, encontrarse agrupadas y simular malignidad. Un signo útil en estos casos es el signo del “tatuaje”, en el cual el grupo de calcificaciones no cambia su disposición en las distintas proyecciones, lo cual corrobora su ubicación superficial. Si persiste la duda se puede corroborar su ubicación con proyecciones tangenciales (Figura 3).

**Calcificaciones en “lechada de cal”:** Corresponden a pequeñas partículas de oxalato de calcio que sedimentan al interior de dilataciones saculares de las unidades terminales del conducto lobular (TDLU/terminal ductal-lobular unit) (macro o microquistes) (1,14). Son más frecuentes en la peri y postmenopausia, suelen ubicarse en la región

central y posterior de la mama, en forma bilateral. También llamadas en “tacita de té”. Estas calcificaciones son menos evidentes en la proyección cráneo-caudal, observándose tenues y amorfas, y son más evidentes en las proyecciones laterales, donde presentan forma de menisco de concavidad superior o de morfología lineal (1,14). Por esto, lo más importante en su evaluación es reconocer el cambio de morfología en las diferentes proyecciones (Figura 4). Es recomendable adquirir primero las proyecciones laterales, ya que el movimiento durante la compresión puede disminuir la visualización del sedimento. Si la paciente ha estado en movimiento puede ser recomendable esperar 2 a 5 minutos con la paciente sentada antes de tomar las proyecciones laterales, para asegurar que las partículas de calcio precipiten. Es importante recalcar que para una mejor visualización de este sedimento, la proyección magnificada debe ser tomada en posición lateral estricta y no oblicua.

**Calcificaciones secretoras:** También llamadas en “cigarro puro” o “rodlike”. Corresponden a calcificaciones benignas ubicadas en los conductos, que se asocian con ectasia ductal, enfermedad secretora o mastitis de células de plasmáticas. Son calcificaciones lineales, lisas, que pueden ramificarse (1). Suelen ser mayores a 1 mm y pueden tener centro radiolúcido si es que la calcificación ocurre en la pared del conducto. Generalmente son bilaterales y presentan una distribución ductal, radiada hacia el pezón (1) (Figura 5). Son más frecuentes en mujeres mayores de 60 años.



Figura 2. Calcificaciones vasculares. Correspondientes a depósitos de calcio en las paredes de las arterias mamarias, visualizadas como trayectos paralelos, serpentiginosos.

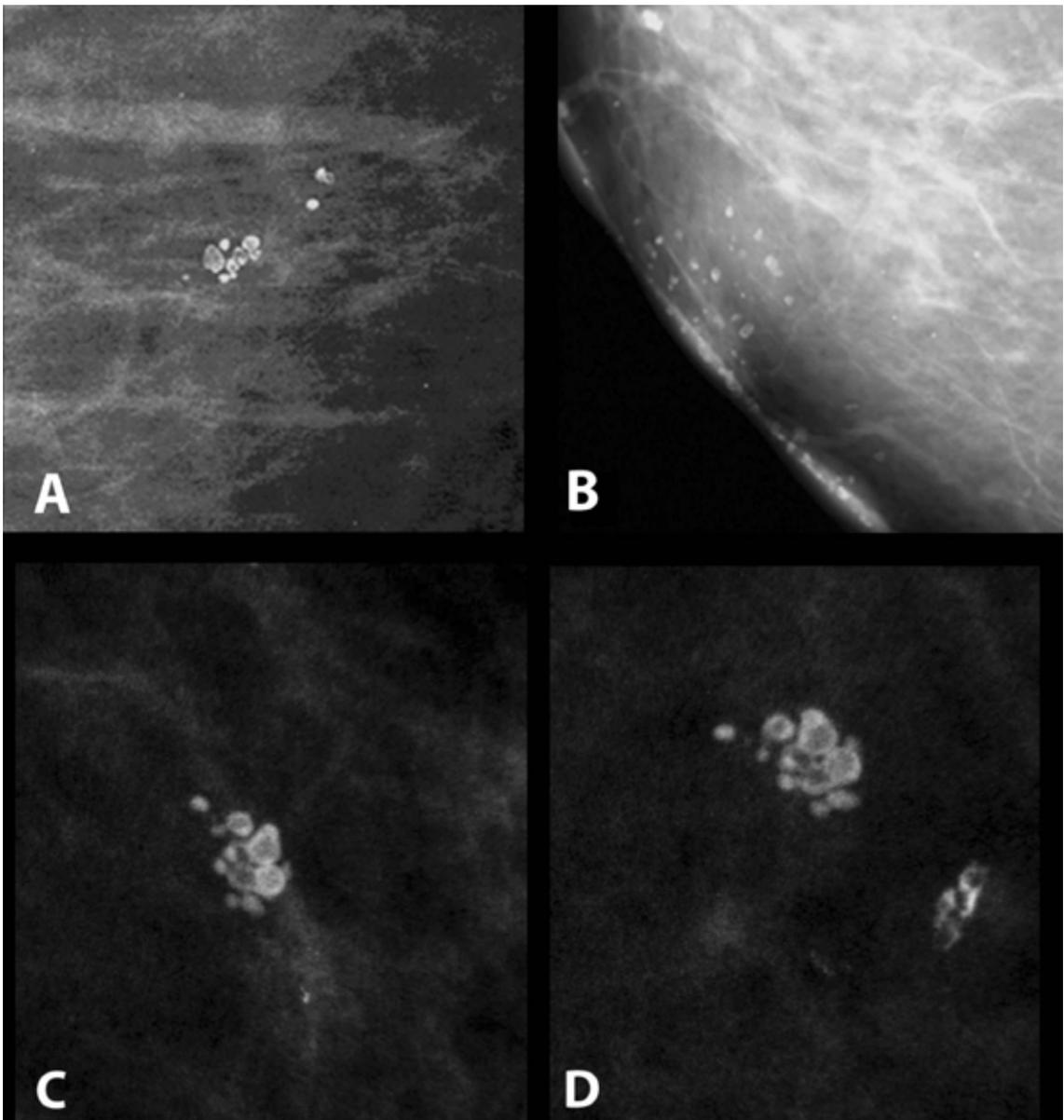
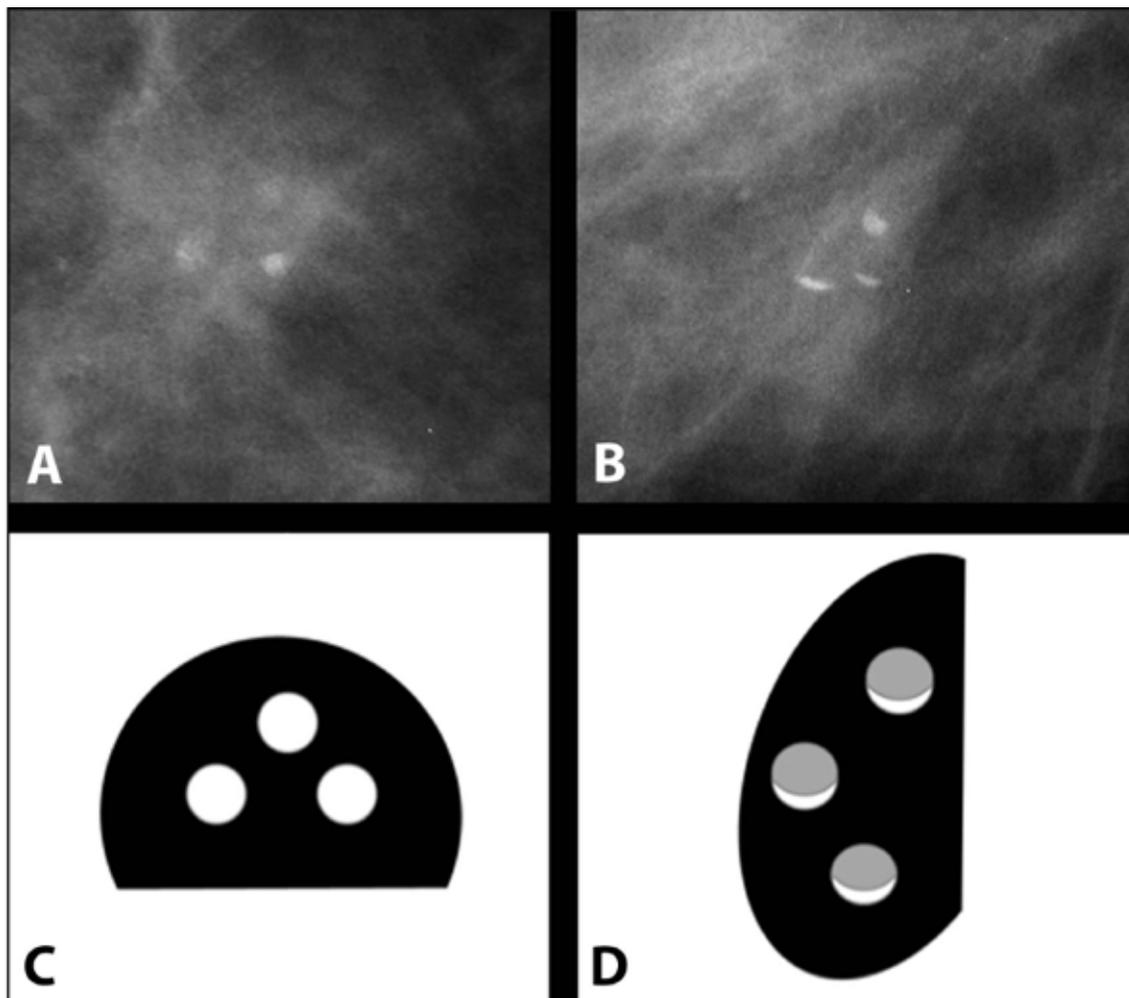


Figura 3. Calcificaciones cutáneas. En proyección cráneo-caudal (A) y tangenciales en otra paciente (B). En una paciente distinta se evidencia el signo del "tatuaje", en donde las calcificaciones cutáneas mantienen la misma disposición en proyección cráneo-caudal (C) y lateral estricta (D).

*Calcificaciones en "pop corn":* Las calcificaciones en "pop corn" o "palomita de maíz" son calcificaciones densas, grandes, mayores de 2-3 mm, patognómicas de fibroadenomas en involución (1) (Figura 6). Generalmente es posible ver el con-

torno del nódulo asociado a la calcificación, sin embargo, en fibroadenomas pequeños puede verse solamente la calcificación. Cuando son iniciales pueden presentarse en la periferia del nódulo.

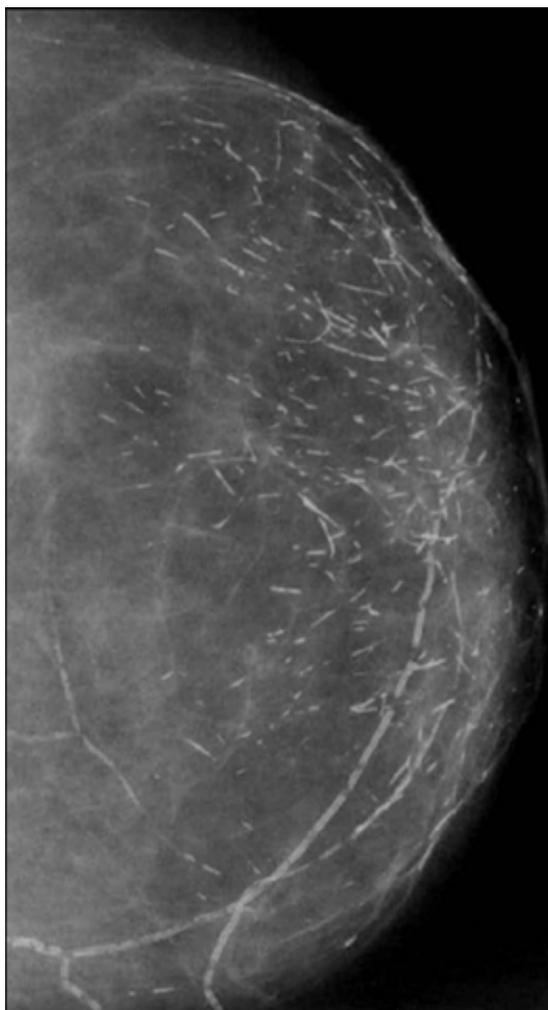


*Figura 4.* Calcificaciones “en lechada de cal”. En proyección cráneo-caudal (A) y lateral estricta (B). Nótese el cambio de morfología entre las dos proyecciones. En un esquema se representa la disposición tenue y amorfa que presentan estas calcificaciones en la proyección cráneo-caudal (C) y la forma de menisco de concavidad superior que adoptan en la proyección lateral estricta (D).

**Calcificaciones distróficas:** Corresponden a una manifestación de necrosis grasa en respuesta a una noxa al tejido mamario, razón por la cual es muy relevante la historia clínica de la paciente para su diagnóstico. Son frecuentes después de cirugía y radioterapia. En estos casos suelen aparecer adyacentes a la cicatriz quirúrgica, 3 a 5 años después de la intervención. Es muy importante realizar el diagnóstico diferencial con calcificaciones sospechosas de recurrencia. También pueden aparecer adyacentes a la cápsula de implantes. Son calcificaciones gruesas, de entre 0,5 y 1 mm, toscas, irregulares, que tienden a coalescer, llegando en ocasiones a ser muy extensas y

palpables (1). La presencia de áreas radiolúcidas, que indican la existencia de grasa, es relevante para su diagnóstico (Figura 7).

**Calcificaciones redondas:** Como su nombre lo indica, son calcificaciones de morfología redonda, que pueden presentar distintos tamaños y tienen su origen a nivel acinar o lobulillar. Se les denomina redondas cuando son mayores de 0,5 mm y puntiformes cuando son menores a este tamaño (Figura 8). Suelen corresponder a depósitos de oxalato de calcio y son más frecuentes en mayores de 40 años. Cuando son aisladas o dispersas se consideran benignas. Cuando están agrupadas ameritan un control a corto plazo (6 meses).



**Figura 5.** Calcificaciones secretoras. Correspondientes a calcificaciones benignas en lumen de los ductos, de distribución ductal, radiada hacia el pezón. Además se observa algunas calcificaciones vasculares.

**Quistes oleosos:** También llamadas en “cáscara de huevo”. Corresponden a lesiones quísticas encapsuladas que contienen grasa en estado líquido (1). Son una manifestación de necrosis grasa. Inicialmente se visualizan en mamografía como lesiones redondas, radiolúcidas, que con el tiempo van adquiriendo una superficie calcificada esférica y delgada, a través de la cual se visualiza un centro radiolúcido (1) (Figura 9). Miden desde unos pocos milímetros hasta centímetros. Pueden ocurrir en cualquier parte de la mama pero son más frecuentes en ubicación superficial. Suelen

relacionarse con historia de trauma o cirugía. En mamas voluminosas pueden ocurrir en forma espontánea.

**Calcificaciones de suturas:** Representan calcio depositado en material de sutura, habitualmente en pacientes sometidas a radioterapia. Son calcificaciones lineales o tubulares que pueden presentar nudos (Figura 10).

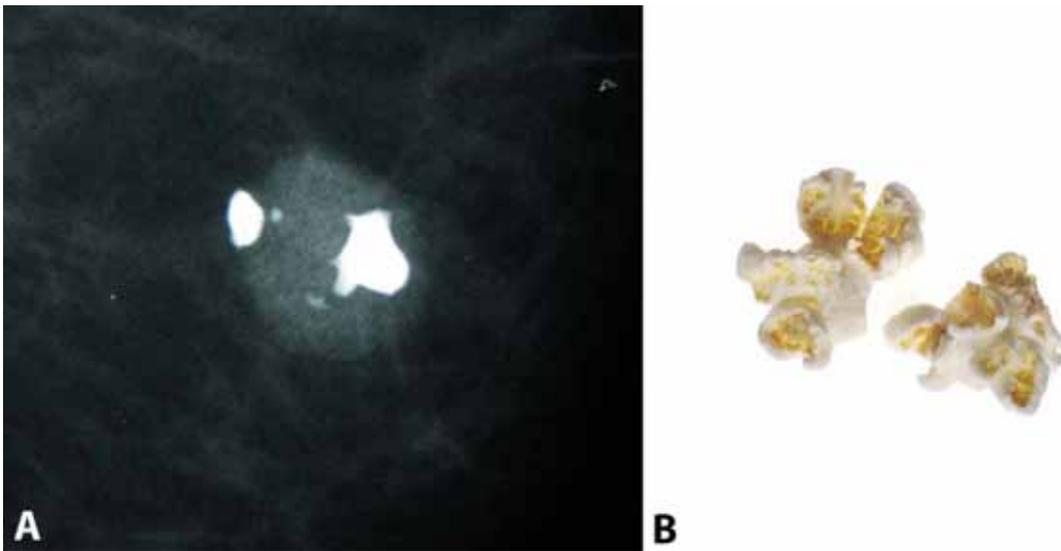
### **B. Calcificaciones con grado intermedio de sospecha**

**Calcificaciones amorfas:** También llamadas “en polvo”, “nube” o “algodonosas”, corresponden a calcificaciones tan pequeñas (menores a 0,1 mm), que no es posible contarlas ni determinar su forma. De ahí su nombre amorfas (sin forma) (Figura 11). Pueden ubicarse en las TDLU o dentro de microquistes. Para catalogarlas como amorfas estas calcificaciones no deben decantar en las proyecciones laterales estrictas, pues en este caso corresponderían a calcificaciones en “lechada de cal”. La mayoría son benignas (60%) (15), generalmente debido a cambios fibroquísticos, especialmente cuando son difusas y bilaterales. Sin embargo, pueden deberse a lesiones de alto riesgo o etiología maligna, lo cual justifica su indicación de estudio histológico. El valor predictivo para malignidad de estas microcalcificaciones va entre 13-25% (10,11,15,16).

**Calcificaciones toscas heterogéneas:** También llamadas “en coral”. Son calcificaciones irregulares y nítidas que tienden a coalescer. Miden más de 0,5 mm, es decir más que las calcificaciones pleomórficas pero menos que las calcificaciones distróficas (Figura 12). Pueden ubicarse en el estroma mamario o en los conductos. Tienen varias posibles etiologías. Cuando se asocian a un nódulo pueden corresponder a fibroadenomas involutivos; cuando son múltiples y bilaterales se consideran benignas o probablemente benignas y pueden corresponder a calcificaciones distróficas en evolución; si son nuevas o muestran evolutividad requieren estudio histológico. Presentan una tasa de malignidad de entre 7-20% (10,16).

### **C. Calcificaciones con alta probabilidad de malignidad**

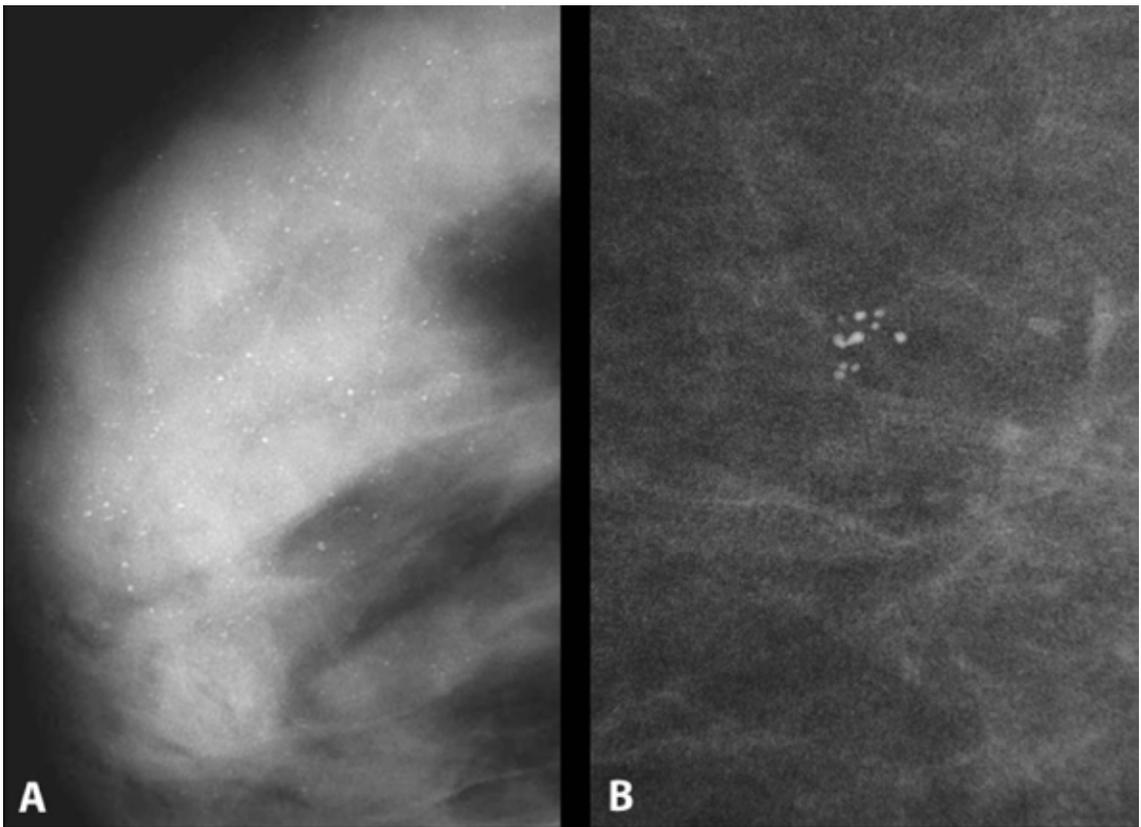
**Calcificaciones finas pleomórficas:** También llamadas en “piedra molida”. Corresponden a calcificaciones de diferentes formas y tamaños, anguladas, heterogéneas, generalmente pequeñas (menores a 0,5 mm) (Figura 13). Son más pequeñas que las calcificaciones toscas heterogéneas. Se consideran sospechosas y tienen indicación de estudio histológico, con un riesgo de malignidad descrito entre 28-67% (10,11,16).



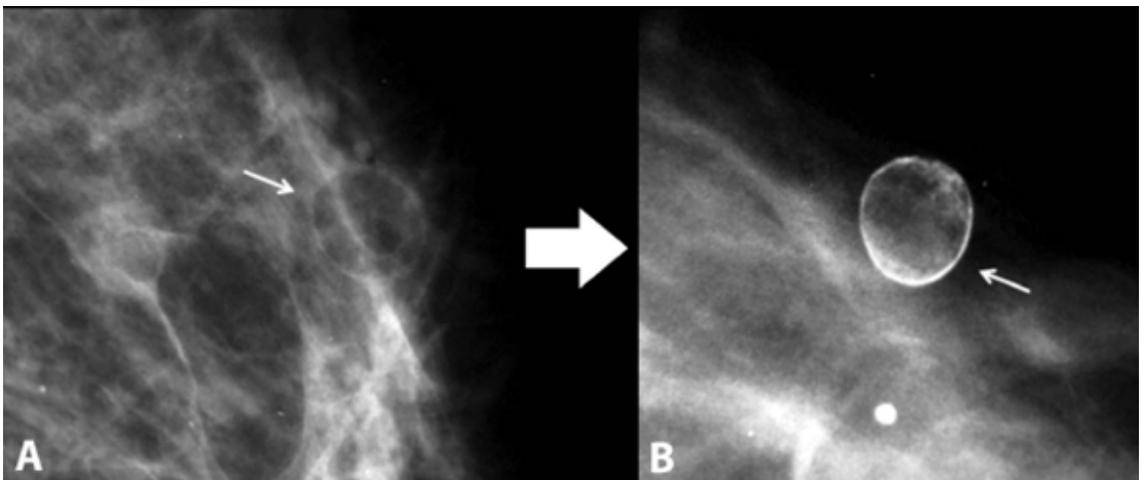
*Figura 6.* Calcificación en “pop corn”. Gruesa y sobreproyectada a un contorno nodular en un caso de fibroadenoma involutivo (A). Fotografía de una palomita de maíz (B), para ilustrar la morfología de estas calcificaciones.



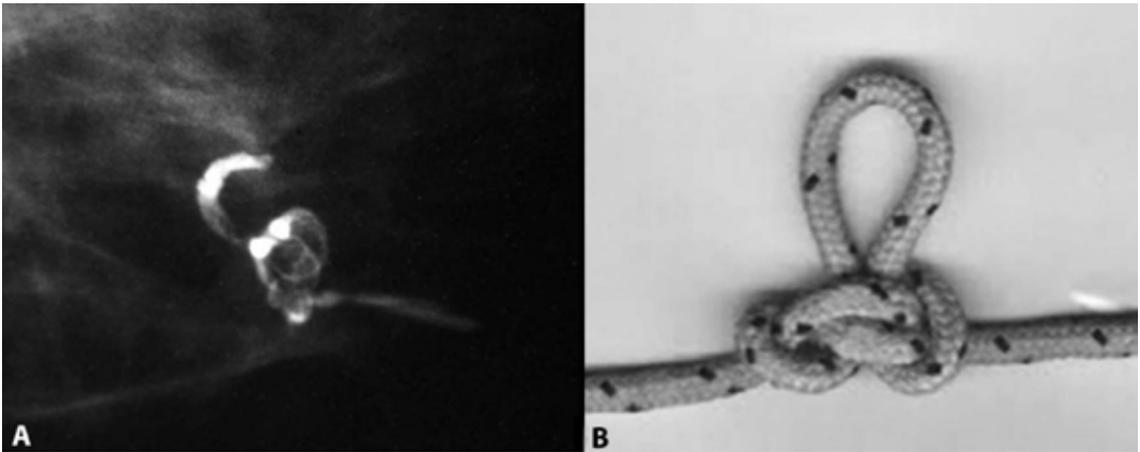
*Figura 7.* Calcificaciones distróficas. De aspecto grueso, tosco e irregular, con áreas radiolúcidas y tendencia a coalescer.



*Figura 8.* Calcificaciones redondas. De distribución dispersa (A), las cuales son catalogadas como BI-RADS 2. Calcificaciones redondas agrupadas (B), las cuales son catalogadas como BI-RADS 3.



*Figura 9.* Quistes oleosos. Aspecto inicial de un quiste oleoso, visualizado como una lesión redonda y radiolúcida (A), que posteriormente va adquiriendo una superficie calcificada, esférica y delgada, a través de la cual se visualiza un centro radiolúcido (B).



*Figura 10.* Calcificación de suturas. Correspondiente a calcio depositado en material de sutura (A). Fotografía de un nudo (B), para ilustrar la morfología de estas calcificaciones.



*Figura 11.* Calcificaciones amorfas. Con aspecto de “polvo”, de tamaño tan pequeño que no es posible contarlas ni determinar su forma.



*Figura 12.* Calcificaciones toscas heterogéneas. Agrupadas, de forma irregular, nítidas, con tendencia a coalescer, mayores a 0,5 mm.

*Calcificaciones lineales / lineales ramificadas:* En este caso hablamos de una morfología lineal per se, no de un patrón de distribución. Corresponden a calcificaciones pequeñas, de aproximadamente 0,5 mm, finas, lineales o curvilíneas, habitualmente discontinuas y de bordes irregulares, que tienen su origen en debris necróticos calcificados al interior de un conducto comprometido por un carcinoma ductal de alto grado (comedocarcinoma). Es

decir, representan moldes de calcio en un conducto irregular. Pueden ramificarse en distintas direcciones formando “letras” (L, V, Y, X) (Figura 14). A modo de diagnóstico diferencial, estas ramificaciones son más cortas que las calcificaciones vasculares. El valor predictivo para malignidad de estas microcalcificaciones es entre 53-92% (10,11,16).



Figura 13. Calcificaciones finas pleomórficas. De distintas formas y tamaños, anguladas, heterogéneas, menores a 0,5 mm (A). Fotografía de piedra molida (B), para ilustrar la morfología de estas calcificaciones.

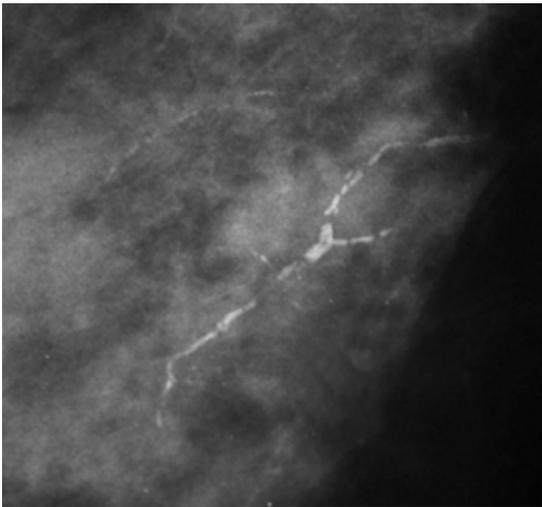


Figura 14. Calcificaciones lineales / lineales ramificadas. Correspondientes a debris necróticos calcificados al interior de un conducto comprometido por un carcinoma ductal, de morfología lineal, discontinuas y de bordes irregulares, con ramificaciones.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS MICROCALCIFICACIONES EN CATEGORÍAS BI-RADS

De acuerdo a los distintos descriptores y grados de sospecha de malignidad mencionados, es

posible asignar una categoría BI-RADS a cada tipo de microcalcificaciones. Cuando existe asociación de distintos tipos de descriptores, ya sea de distribución o morfología, la categoría BI-RADS final será la de aquellas microcalcificaciones de mayor grado de sospecha. La clasificación de las microcalcificaciones en categorías BI-RADS se resume en la Tabla I.

#### Crterios modificadores

De acuerdo al American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria (17), existen determinados patrones de presentación, algunos ya mencionados anteriormente, que modifican el grado de sospecha y la categoría BI-RADS de las microcalcificaciones. Esto se refiere, por ejemplo, a que no es lo mismo si microcalcificaciones de bajo grado de sospecha se presentan en forma uni o bilateral o si presentan una distribución agrupada o difusa. A modo de ejemplo, mencionamos algunos de los modificadores más relevantes:

##### *Microcalcificaciones amorfas:*

- Agrupadas, un solo grupo, son catalogadas como BI-RADS 4, sugiriéndose estudio histológico.
- Agrupadas, varios grupos en una sola mama, son catalogadas como BI-RADS 4, sugiriéndose estudio histológico.
- Agrupadas, varios grupos bilaterales, son catalogadas como BI-RADS 3, sugiriéndose control en 6 meses.

- De distribución segmentaria o lineal, son catalogadas como BI-RADS 4, sugiriéndose estudio histológico.

*Microcalcificaciones redondas:*

- Aisladas o dispersas, son catalogadas como BI-RADS 2, benignas.

- Agrupadas, son catalogadas como BI-RADS 3, sugiriéndose control en 6 meses.

**Tabla I**  
**DESCRIPTOR BI-RADS**

Categoría	Descriptor BI-RADS de morfología
BI-RADS 2	Calcificaciones vasculares Calcificaciones cutáneas Calcificaciones en "lechada de cal" Calcificaciones secretoras Calcificaciones en "pop corn" Calcificaciones redondas Quistes oleosos Calcificaciones de suturas
BI-RADS 3	Calcificaciones redondas agrupadas
BI-RADS 4	Calcificaciones amorfas Calcificaciones toscas heterogéneas Calcificaciones finas pleomórficas
BI-RADS 5	Calcificaciones lineales / lineales ramificadas

**ESTABILIDAD DE LAS MICROCALCIFICACIONES**

En un estudio realizado por Lev-Toaff y cols (18), se revisó la estabilidad en el tiempo de las microcalcificaciones sospechosas en 105 pacientes. Se concluyó que la estabilidad temporal de las microcalcificaciones disminuye significativamente el riesgo de un carcinoma invasor, pero no necesariamente de un carcinoma in situ. Por lo tanto, si un grupo de microcalcificaciones impresionadas de características sospechosas tiene indicación de estudio histológico independientemente de su estabilidad en el tiempo. Por otra parte el hecho de que las microcalcificaciones aparezcan o aumenten no necesariamente implica malignidad, pero sí es uno de los criterios para sugerir su estudio.

Finalmente, es importante recordar que las microcalcificaciones en control catalogadas como BI-RADS 3 deben evaluarse con proyecciones magnificadas en cada control hasta decidir cambiar

la categoría BI-RADS.

**CONCLUSIONES**

Un adecuado conocimiento de los descriptores BI-RADS de distribución y morfología de las microcalcificaciones y sus modificadores permite una correcta aproximación diagnóstica y de sugerencias de manejo. En muchos casos, especialmente en aquellas calcificaciones típicamente benignas, incluso es posible determinar una etiología. En los casos más complejos puede ser de gran utilidad consensuar la opinión de expertos. El uso de otras técnicas diagnósticas como ecografía, resonancia magnética, mamografía por emisión de positrones (positron emission mammography o PEM) o tomosíntesis pueden utilizarse como métodos complementarios en la evaluación de la mama o en la búsqueda de componentes invasivos o multifocalidad – multicentricidad, pero no reemplazan a la mamografía en la eventual toma de decisión de estudio histológico.

**REFERENCIAS**

1. Sickles EA. Breast calcifications: mammographic evaluation. *Radiology* 1986;160:289-93.
2. Gajdos C, Tartter P, Bleiweiss I, Hermann G, de Csepel J, Eastbrook A, *et al.* Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. *Ann Surg* 2002;235:246-51.
3. Holland R, Hendriks JH. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:181-92.
4. de Roos MA, van der Vegt B, de Vries J, Wesselung J, de Bock GH. Pathological and biological differences between screen-detected and interval ductal carcinoma in-situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2097-104.
5. Tabár L, Dean PB. Teaching atlas of mammography. New York. Thieme-Straton. 1983;183-203.
6. Sickles EA. Further experience with microfocal spot magnification mammography in the assessment of clustered breast microcalcifications. *Radiology* 1980;137:9-14.
7. Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology* 2001;215:554-62.
8. Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, Abraham L, Sickles PA, D'Orsi C, *et al.* Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med* 2007;356:1399-409.
9. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas), 4th Ed. American College of Radiology; 2003.
10. Bent CK, Bassett LW, D'Orsi CJ, Sayre JW. The

- positive predictive value of BI-RADS microcalcifications descriptors and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1378-83.
11. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Usefulness and limitations of the Japan mammography guidelines for the categorization of microcalcifications. *Breast Cancer* 2008;14:291-7.
  12. Shah N, Chainani V, Delafontaine P, Abdo A, Lafferty J, Abi Rafeh N. Mammographically detectable breast arterial calcification and atherosclerosis: a review. *Cardiol Rev* 2013; April 11. [Epub ahead of print].
  13. Kopans DB, Meyer JE, Homer MJ, Grabbe J. Dermal deposits mistaken for breast calcifications. *Radiology* 1983;149:592-4.
  14. Linden SS, Sickles EA. Sedimented calcium in benign breast cysts: the full spectrum of mammographic presentations. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:967-71.
  15. Berg WA, Arnoldus CL, Teferra E, Bhargavan M. Biopsy of amorphous breast calcifications: pathologic outcome and yield at stereotactic biopsy. *Radiology* 2001;221:495-503.
  16. Burnside ES, Ochsner JE, Fowler KJ, Fine JP, Salkowski LR, Rubin DR, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS. 4th Edition to stratify risk of malignancy. *Radiology* 2007;242:388-95.
  17. American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria, Breast Microcalcifications - Initial Diagnostic Workup. American College of Radiology; 2013. <<http://www.acr.org/Quality-Safety/Appropriateness-Criteria/Diagnostic/Breast-Imaging>>
  18. Lev-Toaff AS, Feig SA, Saitas VL, Finkel GC, Schwartz GF. Stability of Malignant Breast Microcalcifications. *Radiology* 1994; 192(1):153-6.
-

## Documentos

# Vigilancia epidemiológica de sífilis (A50 – A53) y gonorrea (A54)

*Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria, Departamento de Epidemiología.*

Circular N° B51/24 del 23 de mayo de 2013. Vigilancia epidemiológica de sífilis (A50- A53) y gonorrea (A54). Dra. GMM/ Dra. CGC/ Mat. KCB. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/circul/CIRCULAR\\_24\\_SIFILIS\\_GONORREA\\_2013.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/circul/CIRCULAR_24_SIFILIS_GONORREA_2013.pdf)

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son una de las principales causas de enfermedad aguda, infertilidad, discapacidad a largo plazo y muerte en el mundo. Tienen consecuencias médicas y psicológicas severas para millones de hombres, mujeres y niños (Pautas Vigilancia ITS ONUSIDA /OMS). La sífilis puede producir abortos, muerte neonatal y en recién nacidos trastornos como sordera, déficit neurológico, retraso del crecimiento y deformidades óseas (OPS. Metodología para Estudios de Subnotificación de Sífilis en mujeres embarazadas. 2005).

Las ITS imponen a los países tanto de recursos limitados como a los desarrollados, una carga enorme de morbilidad y mortalidad, ya sea de forma directa, por la repercusión que tienen en la calidad de vida, la salud reproductiva y la salud del niño, o bien indirecta por su función facilitadora de la transmisión sexual del VIH y su impacto en las economías nacionales e individuales.

En Chile el Decreto Supremo 158 (Ministerio de Salud, 2004. Decreto Supremo N° 158), establece que la sífilis (todas las formas clínicas) y gonorrea son infecciones de declaración obligatoria, universal, cuyo formulario de notificación debe enviarse en forma diaria a la Autoridad Sanitaria, por los establecimientos asistenciales públicos y privados.

En 1995, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) generó el "Plan de acción para reducir la incidencia de sífilis congénita", cuyo objetivo fue alcanzar cifras menores o iguales a 0,5 casos por cada 1.000 nacidos, incluyendo los mortinatos. Para alcanzar esta meta se planteó reducir la inci-

dencia de casos de sífilis a través de la detección oportuna y tratamiento de las mujeres gestantes. Actualmente en Chile, del total de casos de sífilis, 2% corresponden a casos de sífilis congénita (ENO/DEIS-MINSAL).

El contar con una adecuada vigilancia a través de la cual se obtenga información epidemiológica, permite adoptar medidas de promoción de la salud y prevención de la infección, así como diseñar y evaluar los programas existentes.

## ASPECTOS GENERALES

### SÍFILIS

*Características del agente.* La sífilis es una enfermedad sistémica, de reservorio humano exclusivo, cuyo agente causal es el *Treponema pallidum*. La sífilis es adquirida principalmente a través de contacto sexual y transplacentaria, pero también puede adquirirse por transfusión de sangre humana contaminada y por inoculación accidental directa. La historia natural de la infección se caracteriza por presentar tres etapas clínicas sintomáticas: sífilis primaria, secundaria y terciaria. Los períodos asintomáticos de la enfermedad se denominan sífilis latente. El diagnóstico precoz permite un tratamiento exitoso reduciendo las complicaciones y secuelas de la infección.

### Descripción clínica

*Sífilis primaria:* Etapa de la infección por *T. pallidum* caracterizada por la presencia de una o más úlceras induradas, no dolorosas llamadas chancro. Habitualmente aparece como una pequeña erosión que

posteriormente se ulcera, suele ser única, indolora, con bordes bien definidos, base indurada, con secreción serosa en su superficie, de localización genital y/o extragenital. Se asocia con adenopatía regional no dolorosa, única o múltiple. El chancro sin tratamiento desaparece espontáneamente en un periodo entre 3 y 8 semanas. La ubicación más frecuente del chancro primario es el hombre es el surco balanoprepucial, el glande y el cuerpo del pene. En la mujer, puede encontrarse en la vulva, paredes vaginales o cuello uterino. Las localizaciones extragenitales en ambos sexos se observan en ano, labios y mucosa oral. El periodo de incubación promedio es de 21 días (rango: 9 - 90 días).

**Sífilis secundaria:** Etapa de la infección que corresponde a la diseminación hematogena del *T. pallidum*. En aproximadamente 30% de los pacientes, la lesión primaria puede estar aún presente cuando aparecen las manifestaciones secundarias. El comienzo del periodo secundario se acompaña a menudo de síntomas similares a un estado gripal tales como fiebre, cefalea y decaimiento, acompañado de un rash cutáneo y linfadenopatías generalizadas. Las lesiones cutáneas más frecuentes pueden ser máculas, pápulas o lesiones pápulo escamosas, no pruriginosas, distribuidas simétricamente principalmente en tronco y extremidades. Es frecuente la localización palmo-plantar. Las linfadenopatías se caracterizan por ganglios generalizados pequeños y no dolorosos. Sin tratamiento estas manifestaciones cutáneas y mucosas desaparecen espontáneamente. Se presentan en episodios de tres a cuatro semanas de duración y en forma recurrente. Estas manifestaciones se pueden encontrar dentro de los seis primeros meses después de la infección, habitualmente entre las semanas 6 a 8. En este periodo las lesiones son altamente infectantes por contener gran cantidad de treponemas en su superficie.

**Sífilis latente:** La persona infectada ha generado anticuerpos contra la bacteria y presenta ausencia de signos clínicos. La sífilis latente se puede dividir en latente precoz o latente tardía, dependiendo de cuanto tiempo la persona haya tenido la infección. Se cataloga de sífilis latente precoz, a aquellas personas que han estado infectadas durante al menos 12 meses, y sífilis latente tardía si la infección la presentan por más de 12 meses (El límite de un año en la clasificación de la sífilis corresponde a un consenso nacional).

**Sífilis terciaria:** Etapa que se desarrolla años después de la infección primaria en pacientes no tratados o tratados inadecuadamente. Las manifestaciones de la sífilis terciaria son cardiovasculares con compromiso de grandes vasos y válvulas cardíacas, lesiones muco-cutáneas llamadas gomas sifilíticas que se pueden encontrar en piel, mucosas del paladar, faringe y tabique nasal y lesiones óseas que comprometen principalmente los huesos largos. En esta etapa, la enfermedad no es transmi-

sible y los test no treponémicos pueden estar no reactivos. Además los treponemas son difíciles de encontrar y se entiende que las lesiones son producto de una reacción de hipersensibilidad.

**Neurosífilis:** Se caracteriza por el compromiso del sistema nervioso central (SNC) por *T. pallidum*. Sus manifestaciones clínicas varían según el tiempo de evolución de la enfermedad. En sífilis de menos de 1 año, se manifiesta como sífilis meningovascular, meningitis sifilítica y neurosífilis asintomática. En sífilis de larga data (más de un año) se manifiesta como tabes dorsal y parálisis general progresiva. La neurosífilis se puede manifestar en cualquier etapa clínica de la enfermedad, por lo tanto el estudio del líquido céfalo raquídeo (LCR) es crucial en población de riesgo (se considera población de riesgo, todos los casos de sífilis tardía y pacientes infectados por VIH con sífilis en cualquier etapa, dado que existe evidencia clínica que indica que el riesgo de neurosífilis en estos últimos, aumenta hasta en 18 veces) y ante la sospecha clínica.

**Sífilis congénita:** Infección que es adquirida por vía transplacentaria durante el periodo de gestación desde una madre infectada no tratada o inadecuadamente tratada. La severidad de la infección se relaciona con el estadio de infección materna al momento del embarazo, la edad gestacional al momento de la infección, la carga de treponemas que infectan al feto y la oportunidad de la respuesta inmunológica de la madre.

Estados de la infección:

- **Sífilis congénita precoz.** Se manifiesta desde la concepción hasta los dos primeros años de vida
- **Sífilis congénita tardía.** Se manifiesta después de los dos años de vida

## GONORREA

**Características del agente.** El agente causal de la gonorrea es la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, diplococo Gram negativo, familia *Neisseriaceae*, cuyo reservorio, es exclusivo de los seres humanos. Esta bacteria es capaz de infectar diferentes tipos de mucosas, de preferencia la uretra en el hombre y el cuello uterino en la mujer, pudiendo además encontrarla en el recto, conjuntiva, faringe, en la vulva y vagina de la mujer. La gonorrea es adquirida por contacto con exudados de las mucosas de las personas infectadas, principalmente por contacto sexual y en el parto si la madre está infectada (infección neonatal).

**Descripción clínica.** El periodo de incubación es de 3 a 5 días (rango: 1 - 20 días), y su periodo de transmisibilidad puede durar meses o años, especialmente en los casos asintomáticos. La enfermedad se caracteriza por secreción purulenta o mucopurulenta. En hombres se manifiesta con descarga uretral purulenta abundante, disuria y aumento de la frecuencia miccional. Mientras que en la mujer,

en la mayoría de los casos la infección es asintomática, se puede presentar con disuria y descarga vaginal. En 20% de los casos puede encontrarse invasión uterina en los primeros meses con síntomas de endometritis, salpingitis o peritonitis pélvica. Existen portadores asintomáticos en la mucosa anal, vaginal y faríngea. Cabe destacar que cuando se diagnostiquen ITS en niños y niñas ésta pudo ser producto de contacto genital directo con personas infectadas en casos de abuso o violación sexual.

## MODALIDAD DE VIGILANCIA

*Objetivo:* Conocer la incidencia, tendencia y características de estas infecciones en la población general y grupos específicos con el fin de implementar estrategias pertinentes de prevención, control y educación de la población.

*Tipo de vigilancia:* La vigilancia de sífilis y gonorrea son de tipo universal de caso confirmado según el Decreto Supremo 158/04.

*Frecuencia de envío de la notificación:* Diaria a la autoridad sanitaria regional (SEREMI) y por sistema en línea desde la SEREMI al Ministerio de Salud.

## NOTIFICACIÓN

De acuerdo al Art. 1º, letra b) del DS N° 158/2004, la notificación de sífilis y gonorrea es de carácter obligatorio en el área pública y privada. El médico tratante debe notificar cada caso confirmado a la SEREMI de Salud correspondiente y ésta al Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud, con todos los datos contenidos en el Formulario ENO (Enfermedades de Notificación Obligatoria). Según establece el Art. N° 4 de este Decreto, al notificar las ITS se puede omitir el nombre y apellido del caso, indicándose en su reemplazo el RUT, así como su domicilio, consignándose en este caso sólo la comuna de residencia. Por lo anterior, todas las notificaciones de ITS deben incorporar obligatoriamente la variable RUT, incluidos los casos de sífilis congénita. De acuerdo al Art. 8º del DS N° 158/2004, los laboratorios clínicos públicos y privados en que se efectúen exámenes que confirmen algunas de las enfermedades establecidas en el artículo 1º deberán informar a las SEREMIs, sin perjuicio de que su resultado sea enviado al profesional o institución que lo solicitó. Esta información tiene como objetivo que la SEREMI coordine y derive los resultados a la red para que el profesional que atendió al caso realice la notificación. De acuerdo al Art. 6º del DS N° 206/2007 "Reglamento Sobre Infecciones de Transmisión Sexual", la notificación e investigación epidemiológica de las ITS, serán estrictamente confidenciales, de conformidad con las normas de la ley N° 19.628 y con el debido resguardo por parte de los funcionarios que tengan

acceso a ellos del secreto profesional y del secreto estadístico establecido en la ley N° 17.374, obligación que no cesa por haber terminado sus actividades en ese campo.

a) *Consideraciones notificación casos de sífilis.* La notificación de caso de sífilis congénita debe realizarse estrictamente de acuerdo a la definición de caso establecida en esta Circular. Todo caso notificado como sífilis congénita debe ser auditado según se describe en la "Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y Sífilis", Norma General Técnica N° 0141 del 2012. La instancia responsable de estas auditorías es el "Comité Regional de Eliminación de la Transmisión Vertical de VIH y Sífilis". Si el Comité descarta el caso, éste debe ser eliminado de los registros ENO.

## Exámenes reactivos a nivel de Centros/Bancos de sangre/Unidades de Medicina Transfusional y laboratorios.

*Centros/Bancos de Sangre/Unidades de Medicina Transfusional:* En caso de resultar exámenes reactivos para sífilis éstos deben informar a la persona sobre el resultado reactivo de su examen o bien, de acuerdo a la organización establecida en cada región derivar los resultados a los Servicios de Salud para la entrega.

*Laboratorios:* En caso de resultar exámenes reactivos para sífilis éstos deben enviar el resultado al establecimiento que originó la solicitud o al profesional solicitante. En el caso de exámenes procesados en laboratorios privados, deben informar el resultado reactivo a la persona.

Para realizar el diagnóstico de sífilis y clasificación de la etapa, se requiere contar con información clínica, antecedentes epidemiológicos y resultado de exámenes de laboratorio, por lo tanto, a nivel de Centros/Bancos de sangre/laboratorios la información sobre resultados reactivos se debe entregar sin establecer un diagnóstico de sífilis, señalando claramente la necesidad de confirmar o descartar la enfermedad, por lo cual, el usuario será derivado a un establecimiento de salud (público o privado) donde se realizará la evaluación diagnóstica, tratamiento, notificación epidemiológica por ENO si corresponde a un caso y búsqueda de contactos (Norma general técnica N°103 MINSAL, aprobada por D.E N°424/2008). La consejería de derivación del caso debe quedar registrada en el Centro/Banco de sangre/Unidades de Medicina Transfusional o establecimiento que brinde la atención con la firma del paciente, como modo de verificación de la información entregada. No se debe entregar un diagnóstico de sífilis basándose exclusivamente en los resultados de los exámenes (Circular N° 16 del 16/04/2010).

b) *Consideraciones notificación casos de gonorrea.* Los casos de gonorrea deben ser notificados

por el médico o profesional clínico que atienda a la persona y que realice el diagnóstico de acuerdo a la definición de caso confirmado establecida en la presente circular. *Neisseria gonorrhoeae* se encuentra sujeto a vigilancia de laboratorio según el Artículo 9 del Decreto Supremo 158, por lo que los laboratorios públicos y privados que aislen este agente, deberán enviar la cepa al Laboratorio de Bacteriología del Instituto de Salud Pública, para su confirmación y caracterización, acompañada del formulario de envío de cepas de la sección bacteriología (disponible en: [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl))

## DEFINICIONES DE CASOS

*Definición de caso sífilis:* La definición de caso confirmado de sífilis varía en relación a las etapas en que se encuentre la persona (Tablas I y II).

*Definición de caso de gonorrea:* Presencia de examen de laboratorio microbiológico, inmunoenzimático o de biología molecular que señale infección por *N. gonorrhoeae*, con y sin sintomatología o antecedente de contacto con un caso confirmado (Tabla III).

## FUNCIONES Y NIVEL DE RESPONSABILIDAD

Establecimiento de Salud: El Delegado de Epidemiología será responsable de:

- Difundir la normativa de vigilancia al interior de establecimiento.
- Velar que el médico o encargado de la notificación complete todas las variables del Formulario ENO de cada paciente que cuyo diagnóstico de sífilis o gonorrea sea confirmado.
- Asegurar la calidad, integridad y oportunidad de la información remitida.
- Remitir la información en forma diaria a Epidemiología de la SEREMI de Salud correspondiente.
- Difundir a los equipos de salud los boletines epidemiológicos elaborados a nivel nacional o regional.

Servicios de Salud:

- Trabajar en forma coordinada con la SEREMI de Salud.
- Retroalimentar a los directores de establecimientos y delegados de epidemiología sobre la calidad de los datos.
- Asegurar que cada caso notificado de sífilis congénita sea auditado en el "Comité Local de Eliminación de la transmisión vertical de VIH y sífilis"
- Tomar acciones correctivas, cuando corresponde e informar a la SEREMI de Salud.
- Supervisar el seguimiento de contactos en cada caso índice.

Epidemiología de la SEREMI de Salud:

- Difundir normativa de vigilancia actualizada a los establecimientos de salud.
- Velar por el adecuado funcionamiento del sistema de vigilancia cursando las sanciones correspondientes de no cumplirse la normativa vigente.
- Asegurar la calidad, integridad y oportunidad de la información epidemiológica remitida a nivel nacional.
- Asegurar que cada caso notificado de sífilis congénita sea auditado por el "Comité Regional de Eliminación de la transmisión vertical de VIH y sífilis".
- Asegurar que todos los casos de sífilis congénita confirmados por el "Comité Regional de Eliminación de la transmisión vertical de VIH y sífilis" sean consistentes con los casos notificados por ENO.
- Verificar que en cada caso notificado como sífilis congénita, exista la notificación de sífilis en la madre.
- Retroalimentar de información a los niveles locales.
- Digitalizar la información del Formulario ENO en el sistema en línea.
- Coordinar instancias de trabajo con los Servicios de Salud, direcciones médicas de establecimientos públicos y privados para análisis, complemento de información, evaluación de los procesos de vigilancia epidemiológica y corrección de los mismos.
- Elaborar diagnósticos epidemiológicos regionales y comunales de la situación de estas enfermedades y difundirlas a nivel de personal sanitario, organismos intersectoriales y comunidad.

Ministerio de Salud (DEIS y Departamento de Epidemiología):

- Difundir normativa vigente y mantenerla vigente.
- Monitorear y evaluar el funcionamiento de la vigilancia de sífilis y gonorrea.
- Consolidar y analizar la información a nivel nacional.
- Elaborar informes epidemiológicos nacionales.
- Difundir la información.

## INDICADORES DE LA CALIDAD DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La vigilancia epidemiológica debe ser sistemática, permanente y ajustada según definición de caso a vigilar. Es por ello que los datos ingresados en los formularios de notificaciones deben mantener las características de una adecuada vigilancia: consistencia (datos lógicos), pertinencia (referidos a los objetivos de la vigilancia), exactitud (sin errores), oportunidad (disponible en el momento preciso) e integridad (contener todos los datos y variables necesarias).

**Tabla I**  
**DEFINICIÓN DE CASO SEGÚN ETAPAS CLÍNICAS DE SÍFILIS**

Estadio	Definición de caso
Sífilis primaria	<p>Presencia de una o más úlceras genitales y/o extragenital(es), indurada(s), habitualmente no dolorosa(s) (chancro) con serología no treponémica reactiva o antecedente de contacto con un caso confirmado.</p> <p>Clasificación CIE 10:            Código A.51.0: Sífilis genital primaria, chancro sífilítico            Código A.51.1: Sífilis primaria anal            Código A.51.2: Sífilis primaria en otros sitios</p>
Sífilis secundaria	<p>Serología no treponémica reactiva en dilución igual o mayor a 1:4 con presencia de una o más de las siguientes manifestaciones clínicas:            Lesiones mucocutáneas localizadas o difusas            Compromiso del estado general similar a un estado gripal            Adenopatías múltiples no dolorosas</p> <p>Clasificación CIE 10:            Código A.51.3: Sífilis secundaria de piel y membranas mucosas            Código A.51.4: Otras sífilis secundarias</p>
Sífilis latente precoz	<p>Serología no treponémica reactiva sin síntomas ni signos actuales con uno o más de los siguientes antecedentes:            Seroconversión ocurrida durante los últimos 12 meses.            Contacto sexual con un caso de sífilis confirmada durante los últimos 12 meses.</p> <p>Clasificación CIE 10:            Código A.51.5: Sífilis precoz latente</p>
Sífilis latente tardía	<p>Serología no treponémica reactiva, sin síntomas ni signos actuales con uno o más de los siguientes antecedentes:            Seroconversión ocurrida en un tiempo mayor a 12 meses.            Contacto sexual con un caso de sífilis confirmada en un tiempo mayor a 12 meses.</p> <p>Clasificación CIE 10:            Código A.52.8: Sífilis tardía latente            Código A.52.9: Sífilis tardía no especificada</p>
Sífilis latente sin especificar	<p>Serología no treponémica reactiva y prueba treponémica positiva, sin síntomas y signos y sin antecedentes clínicos o serológicos que permitan definir tiempo de adquisición.</p> <p>Clasificación CIE 10:            Código A.53.0: Sífilis latente no especificada como precoz ni tardía</p>
Sífilis terciaria	<p>Presencia de una o más de las siguientes manifestaciones compatibles con sífilis terciaria y serología treponémica y/o no treponémica reactiva:            Compromiso cardiovascular como aortitis, estenosis de ostium coronario, y otros.            Lesiones granulomatosas o gomas en cualquier tejido o víscera</p> <p>Clasificación CIE 10:            Código A.52.0: Sífilis cardiovascular            Código A.52.7: Otras sífilis tardías sintomáticas</p>
Neurosífilis	<p>Presencia de test no treponémico reactivo en líquido cefalorraquídeo, con o sin sintomatología neurológica.</p> <p>Clasificación CIE 10:            Código A.52.1: Neurosífilis sintomática            Código A.52.2: Neurosífilis asintomática</p>

**Tabla II**  
**DEFINICIÓN DE CASO DE SÍFILIS CONGÉNITA**

Estadio	Definición de caso
Sífilis congénita precoz	<p>Serología no treponémica reactiva en los 2 primeros años de vida con antecedente de madre con sífilis confirmada no tratada o inadecuadamente tratada durante la gestación, según normativa vigente y alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test no treponémico reactivo a cualquier dilución, con alteraciones de laboratorio y/o clínicas compatibles con hepatoesplenomegalia, rash máculopapular, con compromiso de palmas y plantas, pénfigo sífilítico, coriza serohemorrágica, fisuras periorales y/o perianales (rágades), condilomas planos, pseudoparálisis de Parrot, compromiso del SNC.</li> </ul> <p>Clasificación CIE 10: Código A.50.0: Sífilis congénita precoz sintomática</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test no treponémico reactivo mayor o igual a 2 diluciones comparado con el test no treponémico de la madre, con lactante sin sintomatología.</li> </ul> <p>Clasificación CIE 10: Código A.50.1: Sífilis congénita precoz latente</p>
Sífilis congénita tardía	<p>Detección de serología no treponémica reactiva después de los 2 primeros años de vida, con antecedente de madre con sífilis confirmada durante la gestación no tratada o inadecuadamente tratada y sin tratamiento al nacer, en ausencia de contacto sexual y alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de signos y síntomas.</li> </ul> <p>Clasificación CIE 10: Código A.50.6: Sífilis congénita tardía latente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de estigmas sífilíticos como queratitis intersticial, granulomas necrosantes (gomas), compromiso cardiovascular, dientes de Hutchinson, molares en mora, perforación del paladar duro, nariz en silla de montar, tibias en "sable", opacidades corneales, atrofia óptica, sordera por compromiso del VIII par craneal, articulación de Clutton (sinovitis e hidroartrosis de rodillas).</li> </ul> <p>Clasificación CIE 10: Código A.50.5: Otra forma de sífilis congénita tardía sintomática o Código A.50.3: Oculopatía sífilítica congénita tardía</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia de test no treponémico reactivo en Líquido cefalorraquídeo, con o sin sintomatología neurológica</li> </ul> <p>Clasificación CIE 10: Código A.50.4: Neurosífilis congénita tardía</p>

**Tabla III**  
**DEFINICIÓN DE CASO DE GONORREA**

Caso confirmado: Presencia de examen de laboratorio microbiológico, inmunoenzimático o de biología molecular que señale infección por *N. gonorrhoeae*, con y sin sintomatología o antecedente de contacto con un caso confirmado.

Clasificación CIE 10:

Código A.54: Infección gonocócica

A54.0 Infección gonocócica del tracto genitourinario inferior sin absceso periuretral o de glándula accesoria

A54.1 Infección gonocócica del tracto genitourinario inferior con absceso periuretral y de glándulas accesorias

A54.2 Pelvipерitonitis gonocócica y otras infecciones gonocócicas genitourinarias

A54.3 Infección gonocócica del ojo

A54.4 Infección gonocócica del sistema osteomuscular

A54.6 Infección gonocócica del ano y del recto

A54.8 Otras infecciones gonocócicas

A54.9 Infección, gonocócica, no especificada

Para esta vigilancia, se han establecido los siguientes indicadores de calidad de la vigilancia:

**Formularios de notificación completos:** El formulario ENO debe contar al menos con la información pertinente a las siguientes variables: fecha de notificación, establecimiento desde el cual se realiza la notificación, autoridad sanitaria correspondiente, RUT, sexo, fecha de nacimiento, edad, ocupación, comuna de residencia, nacionalidad, diagnóstico, confirmación diagnóstica, condición de embarazo y profesional que notifica el caso. Se espera que al menos 85% de la información en el formulario debe estar completa.

**Indicador:** N° de formularios completos/Total de casos notificados por enfermedad.

**Formularios de notificación con información coherente:** El formulario ENO debe contener información coherente de acuerdo a las variables consignadas: la condición de embarazo debe pertenecer exclusivamente al sexo femenino y debe ser coherente a la edad. La notificación de sífilis congénita y el resto de las clasificaciones de sífilis deben ser coherentes a la edad. Se espera que 100% de las notificaciones de sífilis congénita y en mujeres embarazadas se notifiquen en forma correcta.

**Indicador:** N° de notificaciones coherentes/Total de casos notificados por enfermedad.

## LABORATORIO

### SÍFILIS

Existen dos tipos de exámenes de laboratorio, que permiten realizar el diagnóstico de sífilis, los no treponémicos, que se utilizan preferentemente como técnicas de tamizaje diagnóstico y seguimiento, y los treponémicos, que se utilizan como medio de confirmación diagnóstica.

**Pruebas no treponémicas (reagínicas).** No determinan anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* y se basan en antígenos compuestos. Un examen no treponémico reactivo, sin otra evidencia de sífilis, no confirma una infección por sífilis. En esta categoría se encuentran:

**VDRL (Venereal Disease Research Laboratory):** Corresponde a una reacción antígeno-anticuerpo, mide anticuerpos IgM e IgG del material lipoidal liberado de las células hospederas dañadas, así como material, semejante a lipoproteína y posiblemente cardiolipina, liberado desde los treponemas. Los anticuerpos antilipoidales son anticuerpos que se producen no sólo como consecuencia de la sífilis, sino que en algunos casos puede asociarse a otras condiciones en las cuales hay daño de los tejidos.

**RPR (Rapid Plasma Reagin):** Este procedimiento corresponde a una reacción antígeno-anticuerpo. Mide anticuerpos IgG e IgM producidos en respuesta al material lipoidal liberado desde las célu-

las dañadas del hospedero, así como en respuesta a material parecido a proteínas, liberado desde los treponemas. Al igual que el VDRL, los anticuerpos antilipoidales que detecta este examen, pueden no sólo ser producto de la sífilis, sino también en respuesta a otras enfermedades.

**Pruebas treponémicas.** Detectan los anticuerpos específicos contra *T. pallidum* y su utilidad está orientada a confirmar el contacto de la persona con el *T. pallidum*. Estas pruebas una vez que se hacen reactivas, permanecen reactivas para toda la vida. Por tanto no son útiles al momento de definir enfermedad actual de enfermedad antigua. En esta categoría se encuentran:

**FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption):** Es una técnica de anticuerpos fluorescentes indirecta empleada como examen confirmatorio de sífilis, que emplea *T. pallidum* como antígeno.

**MHA-TP (Microhemagglutination Assay for Antibody to *T. pallidum*):** Es una técnica de hemoaglutinación pasiva basada en la aglutinación de eritrocitos sensibilizados con el antígeno de *T. pallidum* por los anticuerpos presentes en el suero del paciente. Se emplea como examen confirmatorio, pero es menos sensible en la etapa precoz y en la tardía de la enfermedad que el FTA-Abs.

**Test de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) y Quimioluminiscencia:** Son técnicas de inmunoensayo que detectan anticuerpos treponémicos específicos, y se caracterizan por estar disponibles en plataformas altamente automatizadas, por lo que son técnicas que se han recomendado de elección para tamizaje en donaciones de sangre.

**Inmunocromatografía:** Es una técnica cualitativa para detección de anticuerpos específicos contra *T. pallidum*. Se basa en un sistema de reacciones inmunológicas realizadas por migración sobre una banda. Cuando está presente el anticuerpo se forma un conjugado antígeno anticuerpo que migra y se va a fijar a zona de resultado dando una línea coloreada.

### GONORREA

**Cultivo:** *N. gonorrhoeae* es un agente muy lábil frente a las condiciones ambientales, por lo que el cultivo requiere de la siembra expedita de las muestras o su inoculación en un medio de transporte apropiado como el agar Amies. El cultivo debe ser efectuado en un medio selectivo como el agar Thayer-Martin. El cultivo de *N. gonorrhoeae* es de gran importancia epidemiológica ya que permite que el laboratorio de referencia ISP realice las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana necesarias para la elaboración de las pautas de tratamiento nacionales. El reciente reporte internacional de cepas resistentes a ceftriaxona, refuerza la importancia de la realización del cultivo y el cumplimiento de esta vigilancia de laboratorio.

**Tinción de Gram:** Permite la identificación de diplococos Gram negativos intracelulares tanto en secreción uretral, conjuntival, endocervical y otras. La sensibilidad del Gram es de 90% con una especificidad de 99%, en hombres sintomáticos, en cambio en mujeres la sensibilidad de la tinción de Gram es de 50% y la especificidad es del 95%, por lo tanto requieren de cultivo de secreción endocervical en medio selectivo (Thayer Martin). En hombres y mujeres el estudio de secreción rectal siempre requiere confirmación por medio de cultivo.

**Pruebas moleculares:** Son técnicas rápidas y muy sensibles que permiten la detección de material genético de *N. gonorrhoeae* directamente en muestras clínicas. Clásicamente se dividen en pruebas de hibridación y de amplificación. Es de vital importancia el estricto seguimiento de las instrucciones de toma de muestra y transporte indicadas por el fabricante de la prueba diagnóstica, ya que el no cumplimiento de estas puede afectar gravemente el desempeño de estas pruebas moleculares.

**Test de inmunoensayo en orina y secreción** (inmunofluorescencia, ELISA y otros): Se discute su aplicabilidad, su desempeño es modesto por lo que su utilización ha ido en franca disminución en los últimos años.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de sífilis y gonorrea se detalla en las "Normas de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)", Norma general técnica N°103 MINSAL, aprobada por D.E N°424/2008 (pp: 74-75, 79-80, 84-87 para sífilis y 91 para gonorrea).

## PREVENCIÓN Y MANEJO

La prevención y el control de las ITS como la sífilis y la gonorrea contemplan acciones destinadas a la población y al sistema de salud, con el objetivo de disminuir la incidencia de casos nuevos y cortar la cadena de transmisión.

A la población van dirigidas las estrategias de promoción de conductas sexuales seguras, adop-

ción de medidas preventivas y fomento de la consulta precoz. Al Sistema de Salud van dirigidas las normativas para la pesquisa, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del caso índice y sus parejas.

Las conductas que permiten la prevención de la adquisición de las ITS por vía sexual son el uso correcto y consistente del preservativo en todas las relaciones sexuales, la mutua exclusividad en la pareja asegurándose ambas personas de no tener ITS o la elección de mantener abstinencia sexual. Es necesario considerar en los mensajes educativos la incorporación de medidas preventivas acordes a las prácticas de sexo oral y anal.

Las medidas que evitan la transmisión de la sífilis y por ende el corte de la cadena de transmisión, son la pesquisa y el tamizaje selectivo a diversas poblaciones, entre las que destacan las mujeres gestantes para prevención de la transmisión vertical (de madre a hijo/a), los consultantes de ITS, las personas que ejercen el comercio sexual y los donantes de sangre, entre otros.

Al pesquisar un caso de sífilis se indica evaluación, control y tratamiento de sus contactos sexuales de manera de cortar la cadena de transmisión y prevenir la reinfección (descrito en "Normas de Manejo y Tratamiento de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)", Norma general técnica N°103 MINSAL, aprobada por D.E N°424/2008, pp. 49-51). Las personas pueden acceder al examen de detección de sífilis y gonorrea en toda la red pública y privada en atención.

Respecto de la donación y transfusión de sangre, en Chile la sangre donada es sometida a exámenes para detectar sífilis a partir del año 1983. Esta circular entrará en vigencia a contar de la fecha de recepción, por lo que se instruye definir los mecanismos necesarios para asegurar su cumplimiento. Con el objeto de fortalecer y mejorar la calidad de la notificación de casos de sífilis y gonorrea, solicito a usted dar la más amplia difusión a esta Circular y velar porque se implementen las medidas contenidas en ésta.

Patricio Herrera Carazo.  
Subsecretario (S) de Salud Pública.

## Revista de Revistas

# Experiencia clínica con una prueba de diagnóstico antenatal no invasivo con ADN fetal libre para trisomías 21, 18, y 13, en población general (1)

*Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population Prenat Diagn 2013;33(6):580-3.*

Análisis crítico: Claudio Vera P-G.<sup>1,2</sup>, MSc., Jorge Carvajal C.<sup>1</sup>, PhD.

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, <sup>2</sup>Unidad de Medicina Basada en Evidencia. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

### RESUMEN (1)

**Objetivo:** Evaluar la prueba antenatal no invasiva (NIPT) de ADN fetal libre de células como método de cribado para las trisomías 21, 18, y 13 en práctica clínica obstétrica. **Método:** Estudio observacional de mujeres embarazadas que se sometieron a pruebas de cribado antenatal para trisomía fetal desde el 30 de julio de 2012 al 1 de diciembre de 2012. NIPT se ofreció a todas las pacientes, además del cribado combinado de primer trimestre (FTS). **Resultados:** La cohorte incluyó a 289 mujeres con una edad media de 32,3 años (rango: 17,8-42,0 años), que se sometieron a la prueba a las 13,0 semanas de edad gestacional (rango: 10,1-20,7 semanas). Se proporcionaron resultados NIPT en el 98,6% de los pacientes, en un tiempo promedio de 9,3 días calendario. Con NIPT, todos los pacientes tenían un riesgo menor que 1:10.000 para la trisomía 21, 18, o 13. Con FTS, el 4,5% de los pacientes tuvieron resultados sugerentes de elevado riesgo de trisomía 21. En un paciente con elevado riesgo de trisomía 21 según FTS, se efectuó amniocentesis que reveló un feto euploide. **Conclusiones:** NIPT tiene el potencial de ser un método de cribado altamente eficaz como una prueba estándar para la evaluación de riesgo fetal de trisomías 21, 18, y 13 en población general de embarazadas.

### ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

#### A. Relevancia clínica de la investigación

El diagnóstico antenatal de aneuploidías forma parte de nuestra práctica obstétrica habitual. Para efectuar diagnóstico antenatal existe pruebas invasivas (amniocentesis y biopsia de vellosidades coriales) y no invasivas (ecografía y marcadores bioquímicos). Las pruebas invasivas permiten efectuar el diagnóstico preciso de la condición fetal, sin embargo se asocian a riesgo de pérdida fetal cercano al 1%. Las pruebas no invasivas están libres de riesgo, sin embargo su sensibilidad no supera el 80-90%, y su especificidad es limitada y habitualmente poseen una tasa de falsos positivos de 5%. El uso habitual es ofrecer pruebas no invasivas a todas las mujeres, y reservar las pruebas invasivas para aquellas mujeres en que las pruebas no invasivas sugieran un elevado riesgo de aneuploidía (2). Se requiere de pruebas no invasivas de tamizaje con mayor sensibilidad y especificidad, para evitar al máximo la necesidad de pruebas invasivas. Entre las pruebas de tamizaje desarrolladas para este efecto, han cobrado interés reciente aquellas que utilizan el ADN o ARN fetal que circula libremente (libre de células) en la sangre materna (3).

## B. El estudio (1)

**Diseño:** Análisis retrospectivo de tipo diagnóstico. **Pacientes:** Población general de embarazadas que busca diagnóstico prenatal en un solo centro hospitalario (Atlanta) entre 30 de julio de 2012 al 1 de diciembre de 2012. **Procedimiento:** A todas las mujeres con embarazos únicos y que aceptaban participar, se efectuó la prueba prenatal no invasiva (NIPT) de ADN fetal libre de células como método de cribado para las trisomías 21, 18, y 13 (Harmony™ Prenatal Test, Ariosa Diagnostics, Inc., San José, CA). Esta prueba consiste en el análisis directo de las secuencias de ADN en una fracción del ADN libre aislado de la sangre materna. **Comparación:** Los resultados no se compararon contra un estándar de diagnóstico; solo se comparan contra otra prueba, de menor especificidad. **Resultados medidos:** los resultados de la prueba se expresan como la probabilidad individual de trisomía (21, 18 o 13); no se compara el resultado de la prueba con el diagnóstico final. **Resultados:** Se estudiaron 289 muestras, una de ellas se descartó por demora en el traslado al laboratorio. En 4 de las 288 muestra analizadas (1,4%), no fue posible obtener resultados, por baja concentración de ADN fetal libre. En todas las 284 que arrojaron resultado, el riesgo de trisomía informado fue <0,01%.

## C. Análisis crítico

El estudio analizado trata de un estudio de tipo diagnóstico. Para este tipo de estudios sugerimos analizar tres aspectos: 1. ¿Son válidos los resultados?; 2. ¿Cuáles son los resultados?; y 3. ¿Cómo aplicar los resultados al cuidado del paciente? (4). **Validez de los resultados:** Como se observa en la Tabla I, las pacientes seleccionadas son apropiadas (¿los clínicos enfrentaron incertidumbre diagnóstica?), pues no se seleccionó a una población de especial riesgo. La principal duda metodológica del estudio es que los resultados de la prueba en estudio (prueba no invasiva de análisis del ADN fetal libre) no fueron comparados contra un estándar de referencia. El estándar de referencia estaría constituido por el cariotipo (antenatal o post natal) de todos los pacientes, para poder calcular sensibilidad, especificidad, LR de la prueba diagnóstica. En el estudio no se muestran los resultados finales de los pacientes, es decir no saben si los fetos tuvieron o no una aneuploidía. **Cuáles son los resultados:** El estudio no permite

**Tabla I**  
**VALIDEZ DE LOS RESULTADOS**

Criterio de análisis de validez del estudio	Cumplimiento
¿Los clínicos enfrentaron incertidumbre diagnóstica?	Si
¿Existió comparación ciega con un estándar de referencia independiente?	No
¿Los resultados del examen diagnóstico evaluado influyeron la realización del estándar de referencia?	No hay estándar

calcular la capacidad diagnóstica de la prueba. **Cómo aplicar los resultados al cuidado del paciente:** Los datos del estudio son insuficientes para modificar nuestra práctica clínica, de modo que no son aplicables a nuestros pacientes

## CONCLUSIÓN

Estudio con gran falencia metodológica (ausencia de comparación ciega contra un estándar de diagnóstico) y solo debe ser considerado como una serie clínica, cuyos resultados son poco relevantes a la luz de la evidencia actual de mejor calidad que muestra la capacidad diagnóstica de las pruebas no invasivas de diagnóstico prenatal.

## REFERENCIAS

1. Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn* 2013;33(6):580-3.
2. Simpson JL. Invasive procedures for prenatal diagnosis: any future left? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(5):625-38.
3. Vaiopoulos AG, Athanasoula KC, Papantoniou N, Kolialexi A. Review: advances in non-invasive prenatal diagnosis. *In Vivo* 2013;27(2):165-70.
4. Vera C, Letelier LM, Carvajal JA. Guía para el análisis crítico de estudios que evalúan exámenes diagnósticos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(3):196-202.

## Crónica

# ¿Es ético utilizar la criopreservación como técnica para hacer más eficiente la fertilización in vitro?

Publicado por diario La Tercera el 20 de octubre de 2013, página 44, sección FRENTE A FRENTE (<http://www.latercera.com/>)

### EL DERECHO A FORMAR FAMILIA

Disponible en: <http://www.latercera.com/noticia/opinion/ideas-y-debates/2013/10/895-547821-9-el-derecho-a-formar-familia.shtml>

Esta técnica permite detener procesos biológicos de embriones microscópicos (2 a 100 células) por tiempos indefinidos, manteniendo la capacidad de reactivar el ciclo vital al ser descongelado. Con la tecnología actual de vitrificación, puedo certificar que 90 a 97% de los embriones de 5º día (blastocisto) sobrevive al ser descongelado. En nuestra experiencia en 2012, la tasa de embarazo y aborto obtenida en 392 ciclos de fertilización in vitro (FIV) con embriones frescos, y 102 con embriones congelados, fueron casi exactas (48,6% y 48% y 16,2% y 16,3%, respectivamente). Así, la vitrificación de blastocisto no afecta sus posibilidades de anidarse y se disminuye la multigestación al transferir uno o dos embriones secuencialmente. Los bebés nacidos no ven afectado su peso al nacer ni su salud general. La frecuencia de malformaciones estudiadas en 1.500 bebés nacidos en Latinoamérica es 1,4%, aún más baja que lo encontrado en 16.500 bebés nacidos en el mismo período de embriones frescos (1,9%).

La vitrificación embrionaria no afecta la posibilidad de nacer de un embrión sano, no expone a los bebés y sus madres a riesgos de salud y disminuye la chance de embarazo múltiple.

¿Qué opinan los chilenos sobre la criopreservación embrionaria?

Esta tecnología genera dilemas éticos y sociales complejos, difíciles de sobrellevar. Nadie está indiferente frente a la decisión de congelar y las parejas viven estos procesos con preocupación y responsabilidad. El conflicto mayor resulta de qué hacer con

los embriones preservados si a futuro no quieren o no pueden tener más hijos. Esto es especialmente complejo en instituciones como Clínica Las Condes, donde los consentimientos establecen que los embriones no pueden ser desechados y deben ser usados por ellos o donados a terceros. Entre 2011 y 2012, de 789 tratamientos de FIV, sólo 36 pacientes (4,6%) expresaron la decisión de no congelar embriones. La alta aceptación a la congelación es consonante con resultados de la encuesta de opinión realizada y publicada por la UDP, que demostró que, independiente de la edad, género y grupo socioeconómico, más del 75% de los 1.500 encuestados están a favor de la criopreservación embrionaria para facilitar que una pareja tenga hijos.

¿Es ético realizar procedimientos de fecundación asistida sin criopreservación embrionaria?

Sí, en la medida que la pareja infértil entienda y acepte las limitantes y las bajas posibilidades de éxito. Lo que no es ético es negarles a mujeres y hombres el derecho a congelar embriones que les permita concebir de manera más eficiente, segura y menos costosa. Todo tratamiento médico debe propender a resolver las enfermedades con la mayor eficiencia, el menor riesgo y el menor costo para la persona enferma. En FIV, esto no se logra sin criopreservación embrionaria.

Independiente de si el embrión es considerado sujeto u objeto de derecho, desde una perspectiva biológica no se daña al embrión; desde la moral, no existen razones para impedir que personas adultas e informadas recurran a la ciencia para formar una familia de manera segura y eficiente. Negarles ese derecho es contrario a la ética y constituye un atentado contra el derecho humano a no ser discriminado por una discapacidad reproductiva. Es también contrario a la ética sobreponer supuestos derechos de embriones por sobre el derecho de las personas

a formar una familia y vivir la vida privada y familiar sin injerencias arbitrarias.

Dr. Fernando Zegers H.  
Director Programa de Ética y Políticas Públicas  
en Reproducción Humana UDP.  
Miembro Unidad de Medicina Reproductiva,  
Clínica las Condes.

## PROCEDIMIENTO INACEPTABLE

Disponible en: <http://www.latercera.com/noticia/opinion/ideas-y-debates/2013/10/895-547822-9-procedimiento-inaceptable.shtml>

Un debate lúcido y razonable sobre este tema requiere dos precisiones previas. La primera se refiere a la pregunta de en qué momento se inició nuestra vida.

La investigación biológica ha despejado toda duda sobre este tema. Esta se inicia con la fecundación. Ya en 1876, Ernst Haeckel, un evolucionista materialista, describía el proceso de la concepción diciendo: "Si bien debemos considerar al espermatozoide como una célula tan real como el óvulo, y el proceso de la concepción como la fusión de ambos, debemos considerar a la célula resultante como un organismo nuevo e independiente. La mezcla de ambas células es el germen del niño o el nuevo organismo concebido". Las investigaciones más recientes han enriquecido, con nuevos descubrimientos, este hecho asombroso y fascinante. A este respecto, en 2002 la revista Nature, una de las de mayor prestigio científico, publicó el artículo denominado "Su destino desde el primer día".

La segunda precisión se refiere al derecho a la vida. La Declaración Universal de los Derechos Humanos lo reconoce como igual e inalienable para todos y cada uno de los miembros de la familia humana. Hoy han surgido otras visiones que consideran que se puede aceptar una cierta gradualidad de este derecho en las primeras etapas del desarrollo, dependiendo de cuándo se van cumpliendo ciertas etapas, como serían el inicio del desarrollo

del sistema nervioso, la capacidad de sentir dolor o placer y de tener autoconciencia. No hay espacio para señalar la debilidad de estas visiones, y la trascendencia y consecuencias que tienen para la vida de la sociedad y la justicia.

Sin duda, para quienes el derecho a la vida es igual e inalienable para todos (DD.HH.), la criopreservación no tiene lugar, por los riesgos que implica para la vida y por el destino final de los embriones congelados no implantados, como lo demuestran numerosos estudios y la realidad de miles de embriones congelados que han sido abandonados. Se estima que sólo entre un 60 y 75% de los embriones sobrevive al proceso de congelación-descongelación, y en los que sobreviven, se estudian posibles alteraciones en su desarrollo. Es un hecho comprobado que su destino definitivo es incierto. En efecto, corren el riesgo de ser destruidos o abandonados y a estar congelados indefinidamente en los casos que los padres -por diversas razones- ya no puedan o no quieran recibirlos. Este es un grave problema mundial, pues son miles los embriones congelados que sufren la incertidumbre que conllevan estas situaciones. La criopreservación es una técnica que se asocia a la fertilización in vitro con el objetivo de maximizar la eficiencia de un ciclo de hiperestimulación ovárica, con lo que se obtienen varios óvulos que son fecundados. Como no es conveniente implantar más de dos a la vez, el resto se congela para evitar los riesgos, costos y molestias que tendría para la mujer un nuevo ciclo de hiperestimulación si la técnica fracasó en el primer intento, pues tendría embriones congelados de reserva. Pero el ser humano nunca debe ser instrumentalizado en aras de una mayor eficiencia. Todo hijo requiere respeto y cariño por parte de los padres y de la sociedad, para cautelar su vida, su integridad y su futuro. "Cada nueva generación ofrece una oportunidad a toda la humanidad" (Convención de Derechos del Niño).

Dr. Patricio Ventura-Juncá  
Director Instituto de Bioética  
Universidad Finis Terrae.  
Profesor Titular Universidad Católica.