



Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología

VOLUMEN 89 - NÚMERO 5 / Septiembre-Octubre 2024

ISSN: 0048-766X; eISSN: 0717-7526

Indexada en / Indexed in: Scielo, DOAJ, Latindex 2.0, Scopus

www.rechog.com

Editorial

El proceso formativo en ginecología y obstetricia: la necesidad de implementar la inteligencia artificial y simulación en la docencia en América Latina

Omar Nazzari-Nazal

297

Artículos originales

Seguridad de enantato de noretisterona y valerato de estradiol como método anticonceptivo en Perú

Lucy López, Rita Vicuña, Sulma Aguilar, Caroll Delgado, María Benilde-Corser, Ma. Matilde Rosas y Ma. del Rosario Forero

299

Probable depresión posparto como factor asociado a supresión de lactancia materna exclusiva

Claudia A. García-Martínez, Cinthya M. Contreras-García, Liliana Galicia-Rodríguez, Josué E. Reyes-Pimentel, Enrique Villarreal-Ríos y Jesús Elizarrarás-Rivas

308

Caracterización gemelar monocorial monoamniótico. Resultados perinatales en el Hospital de Talcahuano

Ximena Flores-Chávez, Carlos Smith, Matías Galaz, Catalina Muñoz, Paula Bustos, Valentina Pérez y Awais Ahmed

314

Factores asociados con la vía del parto tras versión cefálica externa exitosa

Paula Arbelo-Pérez, María Domínguez-Socorro, Nadia Díaz-Nakamura, Aránzazu N. Revuelto-Lalinde, Margarita Álvarez de la Rosa-Rodríguez, e Iván Bernaldo de Quirós-Huguet

323

Análisis crítico de los programas de especialización en obstetricia y ginecología en Chile

Adriana Doren-Villaseca

330

Artículos de revisión

Menstrual migraine and pathophysiology: estrogens and other factors

José Núñez-Troconis

339

Metformin for prevention of pre-eclampsia in pregnant women: systematic review and meta-analysis

Mauricio Chia, Sebastián E. Illanes, Ramón Serra Tagle, Enrique Gómez López, and Muriel Ramírez-Santana

347

Hidropesía fetal debido a variante patogénica del gen *PIZO1*. Reporte de caso y revisión literaria

Alejandro Rojas-Senzano, Osvaldo Flores-Belkerbach, Catherine Díaz-Sanhueza, Ricardo González-Díaz, Sergio de la Fuente-Gallegos y Juan G. Rodríguez-Arís

357

Uso del plasma rico en plaquetas como tratamiento para endometrio fino: revisión exploratoria

Daniela S. Anzola-Marín, Tomás Salamanca-España, María J. Montes-Mora, Olga I. Restrepo-Castro y Lina A. Gómez

365

Casos clínicos

Diagnóstico ecográfico de placenta succenturiata: a propósito de un caso clínico

Florencia Brito-González y Sebastián Montecinos

375

Embarazo abdominal avanzado: retos en el manejo. Un reporte de caso y revisión de la literatura

Alexander Salazar-Reviakina, Kelly M. Agudelo-Cañón, Laura C. Montoya-Hurtado, Luis O. Puentes-Puentes y Viviana Amaya

379

Angiosarcoma primario de mama, un reto en su diagnóstico: a propósito de un caso

Leopoldo Santiago-Sanabria, Sofía Rubiralta-Adame, Alejandro Prieto-Botaya, Julieta Garza-Arrieta y Luz del C. Sanabria-Villegas

389



PERMANER
www.permayer.com

El proceso formativo en ginecología y obstetricia: la necesidad de implementar la inteligencia artificial y simulación en la docencia en América Latina

The training process in gynaecology and obstetrics: the need to implement artificial intelligence and simulation in teaching in Latin America

Omar Nazzal-Nazal

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Santiago, Chile

Como profesor universitario y especialista en ginecología y obstetricia he tenido el privilegio de participar en la formación de numerosas generaciones de profesionales a lo largo de las últimas décadas. El paso de los años nos ha permitido comprender que los procesos formativos tradicionales ya no son suficientes para responder a los requerimientos actuales. Los desafíos que enfrentamos hoy en el país y en toda la región son diferentes, más complejos y muy cambiantes. El impacto de las nuevas tecnologías, la rapidez de la innovación en el conocimiento, sumado a la judicialización de la medicina, nos enfrentan a nuevos y difíciles escenarios que requieren respuestas eficientes y acordes a estas nuevas realidades; no olvidemos que en entornos como el nuestro las necesidades son infinitas y los recursos siempre acotados.

La región de América Latina enfrenta desafíos demográficos sin precedentes, como el envejecimiento de la población y la caída de la tasa de natalidad. Estos cambios demandan una respuesta innovadora en la formación de profesionales en ginecología y obstetricia. La integración de la inteligencia artificial (IA) y la simulación en los programas de formación debe ser clave para abordar estos desafíos.

La IA puede ayudar a personalizar la atención médica, identificar patrones en grandes conjuntos de

datos y mejorar la precisión en diagnósticos. La simulación permite a los estudiantes practicar habilidades en un entorno seguro y controlado, reduciendo los riesgos para las pacientes.

Sin embargo, es fundamental que estos avances tecnológicos se enmarquen en el respeto de los derechos reproductivos de las mujeres y se adapten a los patrones sociales de las actuales generaciones. La formación debe enfocarse en la atención centrada en la paciente, la autonomía y la equidad. Los profesionales deben estar preparados para abordar las necesidades específicas de las mujeres en diferentes etapas de su vida, desde la reproducción hasta la menopausia. A la vez es nuestro rol como formadores mantener los pilares de la ética y la solidaridad como parte integral de la formación, promoviendo que los conocimientos y habilidades adquiridas en campos clínicos públicos obtengan el retorno que esas mismas poblaciones más desvalidas requieren.

Las generaciones actuales tienen expectativas diferentes en cuanto a la atención médica. Valoran la accesibilidad, la flexibilidad y la personalización. Los programas de formación deben incorporar estas demandas y preparar a los profesionales para brindar atención médica que se adapte a las necesidades y preferencias de las pacientes.

Correspondencia:

Omar Nazzal-Nazal
E-mail: onazzal@hotmail.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-09-2024

Fecha de aceptación: 09-09-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.M24000069

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):297-298

www.rechog.com

Además, es crucial considerar el impacto económico de estos cambios. La implementación de tecnologías avanzadas requiere inversiones significativas, que nuestras universidades deben enfrentar, pero también puede generar ahorros a largo plazo mediante la reducción de costos asociados a errores médicos y complicaciones. Es necesario encontrar modelos sostenibles que permitan a los sistemas de salud adaptarse a estos cambios sin comprometer la calidad de la atención.

En conclusión, la formación innovadora en ginecología y obstetricia es fundamental para abordar los desafíos demográficos y sociales de la región. Debemos adoptar un enfoque integral que combine tecnologías avanzadas, respeto a los derechos reproductivos, adaptación a los patrones sociales de las actuales generaciones y priorización del bienestar y salud mental de los profesionales. Solo así podremos brindar atención médica que responda a las necesidades de las mujeres en nuestro país y región.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. El autor declara que ha utilizado inteligencia artificial generativa, específicamente OpenAI¹, en la redacción de este manuscrito en el contexto de visualizar su uso en publicaciones médicas.

Bibliografía

1. ChatGPT [sede web]. ChatGPT, OpenAI [versión del 5 de junio 2024]. Disponible en: <https://chat.openai.com/chat>

Seguridad de enantato de noretisterona y valerato de estradiol como método anticonceptivo en Perú

Safety of norethisterone enanthate and estradiol valerate as a contraceptive method in Peru

Lucy López¹, Rita Vicuña², Sulma Aguilar³, Caroll Delgado⁴, María Benilde-Corser⁵, Ma. Matilde Rosas⁶ y Ma. del Rosario Forero^{4*}

¹Instituto Peruano de Paternidad Responsable; ²Instituto Materno-Infantil Montenor, Clínica Monteluz; ³Consultorio Obstétrico Santa María de Nuria, Lima, Perú; ⁴Departamento Médico, Bayer, Bogotá, Colombia; ⁵Departamento Médico; ⁶Departamento de Farmacovigilancia, Bayer, Lima, Perú

Resumen

Introducción: La combinación de enantato de noretisterona (50mg) y valerato de estradiol (5mg) (Mesigyna®), es un anticonceptivo con amplio uso en vida real. Sin embargo, el uso de anticonceptivos en Perú está por debajo de la media regional. **Objetivo:** Evaluar el perfil de seguridad de la combinación de enantato de noretisterona (50 mg), valerato de estradiol (5 mg) (Mesigyna®) como método anticonceptivo en la práctica clínica en Perú. **Método:** Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal, en mujeres en edad fértil tratadas con Mesigyna®. Se recolectaron variables sociodemográficas, del medicamento, de seguimiento y seguridad. Las variables cualitativas se reportan en frecuencias, y los eventos adversos en tasas de incidencia. **Resultados:** Un total 237 pacientes fueron elegibles para analizar el perfil de seguridad, con una edad media de 26,5 ± 5,9 años. No se reportaron embarazos. El 32,9% (n = 78) de las pacientes presentaron 213 eventos adversos (IC95%: 26,97-39,29%), con una incidencia de 285.7 por 100 personas-año (IC95%: 248.8-326.6). La incidencia de eventos adversos serios fue de 4.0 por 100 personas-año (IC95%: 0.8-11.7). **Conclusiones:** Mesigyna® es un método anticonceptivo con un perfil de seguridad favorable, de acuerdo con los resultados observados en los estudios clínicos de la molécula y en la literatura.

Palabras clave: Anticonceptivos. Perfil de seguridad. Eventos adversos. Seguridad.

Abstract

Introduction: The combination of norethisterone enanthate (50mg), estradiol valerate (5mg) (Mesigyna®) is a contraceptive with extensive real-life use. However, the use of contraceptives in Peru is below the regional average. **Objective:** Evaluate the safety profile of the combination of norethisterone enanthate (50 mg), estradiol valerate (5 mg) (Mesigyna®), as a contraceptive method in clinical practice in Peru. **Method:** A prospective, observational, longitudinal study was conducted in women of childbearing age treated with Mesigyna®. Sociodemographic, drug, follow-up and safety variables were collected. Qualitative variables are reported in frequencies, and adverse events in incidence rates. **Results:** A total of 237 patients were eligible for the safety profile analysis, with a mean age of 26.5 ± 5.9 years. No pregnancies were reported. 32.9% (n = 78) of patients had 213 adverse events (95% CI: 26.97-39.29%), with an incidence of 285.7 per 100 person-years (95% CI: 248.8-326.6). The incidence of serious adverse events was 4.0 per 100 person-years (95% CI: 0.8-11.7). **Conclusions:** Mesigyna® is a contraceptive method with a favorable safety profile, according with the results observed in clinical studies of the molecule and in the literature.

Keywords: Contraceptives. Safety profile. Adverse events. Safety.

*Correspondencia:

Ma. del Rosario Forero

E-mail: mariadelrosario.forero@bayer.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 08-08-2023

Fecha de aceptación: 22-05-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.23000096

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):299-307

www.rechog.com

Introducción

La combinación de enantato de noretisterona (50 mg) y valerato de estradiol (5 mg) (Mesigyna®) es un anticonceptivo de uso mensual, con más de 33 años en el mercado y amplio uso en la vida real¹. Es un anticonceptivo altamente efectivo (tasa de embarazo acumulativo del 0,17 por 100 personas-años)², seguro, económico, de fácil aplicación (mensual) y con tasas de adherencia del 63%³. En 2019, se estimó que cerca de 74 millones de mujeres de todo el mundo planificaban con métodos inyectables, lo que confiere un aumento en su uso del 435% desde 1994; adicionalmente, es uno de los métodos más usados en África subsahariana y Latinoamérica⁴.

La combinación presente en Mesigyna® se desarrolló en el Programa Especial de Investigaciones en Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ y desde su creación cuenta con análisis en ensayos clínicos multicéntricos que han demostrado su efectividad, así como una incidencia relativamente baja de eventos secundarios^{1-3,5-11}.

Un estudio multicéntrico latinoamericano con 652 usuarias de Mesigyna® seguidas durante 24 meses reportó una tasa de embarazo del 0,2% (tasa de fracaso del 0,11 por 100 personas-año), así como la presencia de manchado (*spotting*), sangrado y amenorrea en el 2,4, 1,2 y 2,5% de las pacientes, respectivamente. Asimismo, se reportó una baja tasa de eventos adversos (EA) leves (< 5%), sin ningún reporte de EA moderados a graves, y una interrupción por sangrado del 7,4-10,7%². Otro estudio latinoamericano de fase III reportó una tasa de embarazo a un año de cero por 100 personas-año y una tasa de interrupción del 17,9%⁹.

A pesar de que Latinoamérica ha logrado importantes avances para mejorar el uso de anticonceptivos en su población, aún existen inequidades dentro de los países de la región¹². En Perú, el uso de métodos anticonceptivos ha aumentado en las últimas décadas, principalmente por las políticas de salud pública del Ministerio de Salud. Sin embargo, el uso de métodos anticonceptivos en este país aún permanece por debajo de la media de América del Sur (68%), con la mayoría de las mujeres peruanas reportando tener más hijos de los deseados¹³⁻¹⁸. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue el de evaluar el perfil de seguridad de Mesigyna® como método anticonceptivo en la práctica clínica habitual de Perú.

Método

Pacientes y diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, no intervencionista, observacional y longitudinal, en tres centros de Lima, Perú (Instituto Materno Infantil Montenor, Inppares y Consultorio obstétrico Santa María de Nuria), con seguimiento de seis meses durante el periodo de agosto de 2019 hasta octubre de 2021 (clinicaltrials.gov: NCT03901131). Incluyó mujeres de 18-45 años prescritas por un médico con Mesigyna®, que aceptaron participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado. Se excluyeron las pacientes con hipersensibilidad a los componentes del medicamento y pacientes participantes de otros programas de investigación.

El estudio fue aprobado por el comité de ética y se realizó de acuerdo con las regulaciones de las autoridades peruanas (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Medicamentos, DIGEMID) y los principios establecidos por la 18.^a Asamblea Médica Mundial^{19,20}.

Medicamento

Se realizó la administración de Mesigyna® en inyección intramuscular profunda (glúteos o brazo); el primer o los días 2-5 del ciclo junto con métodos de barrera los primeros siete días, y de acuerdo con las indicaciones del medicamento, cuando se administró posterior al uso de anticonceptivos combinados, parches, anillos o posgrado o posparto. La segunda y siguientes dosis fueron administradas independientemente del ciclo menstrual en un intervalo de 30 ± 3 días. En caso de estar en tratamiento con otro método anticonceptivo, Mesigyna® se inició al día siguiente de suspender el método anterior. Si la paciente se encontraba en posparto, se inició tratamiento posterior a la sexta semana. En caso de retraso en el tratamiento se aconsejó el uso de métodos de barrera durante siete días.

Seguimiento

Se realizaron tres seguimientos telefónicos (uno basal, otro a los 3 meses ± 15 días y el final a los 6 meses ± 15 días), diligenciando en el formato de recopilación de datos la presencia de EA y otros signos y síntomas, así como el deterioro o mejoría de estos. La recopilación final de datos se definió a los seis meses ± 15 días de seguimiento, al discontinuar el tratamiento o cuando se finalizó el estudio. En este último

seguimiento, se documentó última dosis Mesigyna® aplicada y la tolerabilidad, EA o reacciones adversas, evaluación médica final y razón de interrupción si esta era posible de determinar. Se definió pérdida del seguimiento cuando se intentó contactar con una paciente en tres momentos diferentes por teléfono sin respuesta.

Los EA se manejaron de acuerdo con las directrices médicas y se reportaron a las autoridades regulatorias, y su relación con la terapia de estudio fue definida por los médicos tratantes. Para cada EA se informó su naturaleza, localización, intensidad, fecha de inicio, signos y síntomas y desenlace. Se documentaron comorbilidades asociadas al uso del medicamento, así como si estas llevaron a la suspensión del medicamento, y uso de medicamentos previos y/o concomitantes. Se indagó sobre la presencia de embarazo. Adicionalmente se midieron variables de la aplicación del medicamento (número de inyecciones, frecuencia de aplicación, vía de administración, indicación, dosis y razón de suspensión en caso de ser necesario), variables sociodemográficas (edad, nivel educativo, profesión, peso, talla, grupo étnico) y cualquier condición que fuera relevante para el médico tratante.

En caso de pérdida de esta información se registraron los datos reportados por el paciente. La preservación y conservación de los datos fue realizada por los médicos tratantes hasta la finalización del estudio en cumplimiento de la normativa y recomendaciones locales. Todos los investigadores fueron capacitados para la recolección de datos. Los datos fueron extraídos y verificados en una tabla de recolección de datos por un agente externo, para así lograr un registro estandarizado de datos. En caso de datos faltantes o incorrectos, estos fueron verificados con los médicos tratantes. Se verificó al menos el 50% de los datos.

Tamaño muestral

Se estimó un tamaño muestral basado en la proporción de EA reportada en la literatura científica, del 14,8%⁷, un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y asumiendo una pérdida de hasta el 20% de los sujetos reclutados. El estudio inicialmente estaba planeado para reclutar 500 pacientes. Sin embargo, poco después del inicio del reclutamiento del estudio en agosto 2019 se declaró la emergencia sanitaria por la COVID-19. Esta situación causó dificultades en el reclutamiento, debido a que las medidas de confinamiento implicaron una interrupción del uso de métodos anti-conceptivos inyectables, los cuales requieren que las

pacientes salgan de su casa y asistan a un centro médico para su aplicación.

Por este motivo, se hizo una revisión del tamaño de la muestra de tal forma que no impactará en el poder estadístico del estudio para detectar los EA asociados con el producto. El cálculo del tamaño de la muestra se ajustó a 300 pacientes con los EA comunes (1 a 10%) reportados con el producto, que incluyen; sensibilidad mamaria, náuseas, dolor de cabeza y aumento de peso. Con un tamaño de la muestra de 300 pacientes, el ancho del IC95% para un evento con una frecuencia observada del 5% sería del 5,3% (2,8-8,1%) en comparación con un ancho del 4,0% (3,3-7,3%) con un tamaño de la muestra de 500 pacientes.

Desenlaces del estudio

El objetivo primario del estudio fue estimar la frecuencia de EA asociados al tratamiento, así como la descripción del patrón de uso del medicamento en la población.

Reporte de eventos adversos

Se definió EA serio como aquel que pone en riesgo la vida, termina en hospitalización, prolonga esta, resulta en discapacidad o incapacidad significativa o la muerte del paciente. La totalidad de EA se monitorizó hasta su resolución. El personal de investigación fue capacitado en el reporte de EA y el reporte inmediato de estos (en las primeras 24 horas) durante el periodo de observación. Se notificaron todos los eventos relevantes al patrocinador, entidades relevantes y autoridades competentes. La evaluación de la relación causal entre una reacción adversa a un medicamento y el manejo del tratamiento fue decisión del investigador.

Análisis estadístico

La recolección de la información inició a partir de la firma del consentimiento informado por parte de las pacientes y durante todo el tiempo de seguimiento y/o hasta su discontinuación del uso de Mesigyna®, lo primero que ocurriera. Para el análisis de seguridad se tomaron los datos de todas las pacientes que recibieron al menos una dosis de Mesigyna® posterior a la firma del consentimiento informado.

Las variables cualitativas fueron analizadas por frecuencias y las cuantitativas por medio de medidas de tendencia central. Todos los análisis se llevaron a cabo

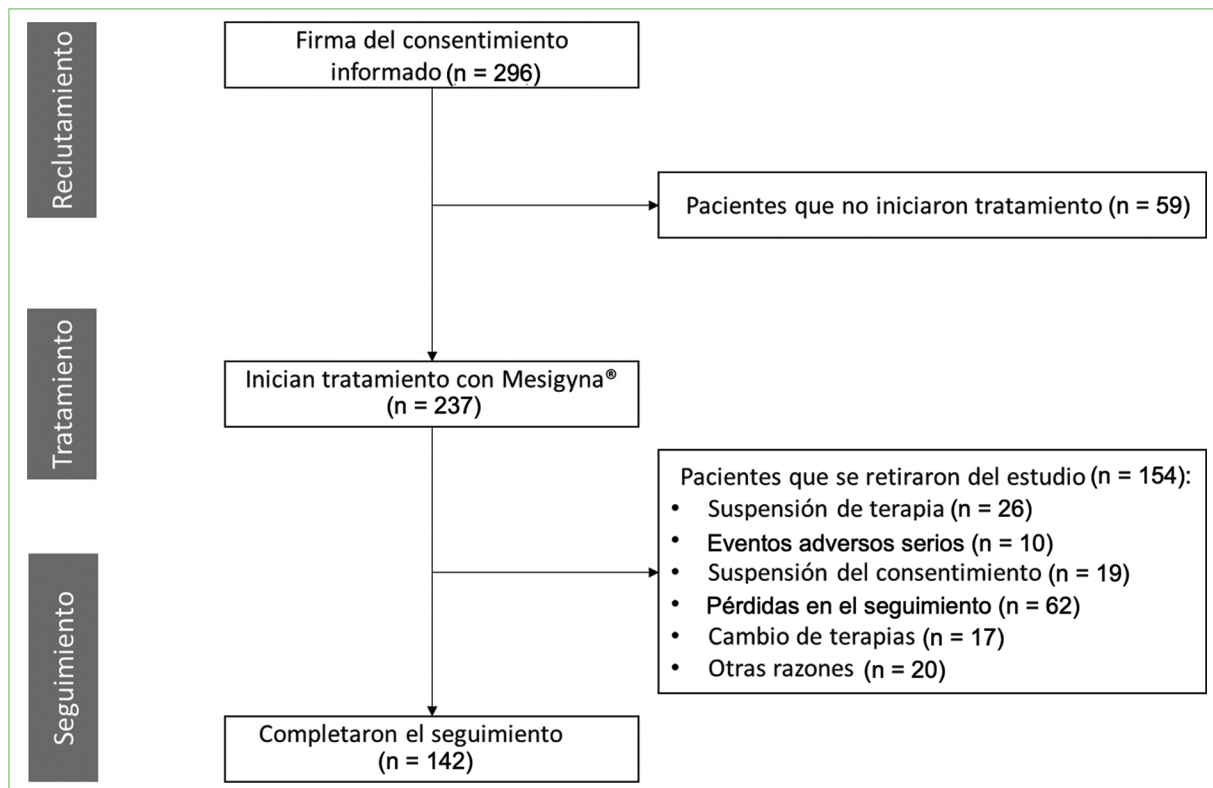


Figura 1. Diagrama de inclusión de pacientes.

en la población total del estudio. Las pacientes que recibieron al menos una dosis se incluyeron en el análisis. Todas las terapias documentadas fueron codificadas mediante el Diccionario de Medicamentos de la OMS. La historia clínica, cualquier enfermedad y los eventos/reacciones adversos se codificaron mediante la última versión del Diccionario Médico de Actividades Normativas (MedDRA). Todos los cálculos se desarrollaron con el programa PASS versión 11 (Kaysville, Utah, EE.UU.).

Resultados

Sujetos

Un total de 296 pacientes firmaron el consentimiento informado, de los cuales 237 fueron incluidas en el análisis de seguridad debido a que recibieron al menos una dosis de Mesigyna® y 142 completaron el periodo de seguimiento (Fig. 1). La pérdida de pacientes se explica principalmente por el inicio de la pandemia de COVID-19 durante el reclutamiento del estudio, que dificultada la aplicación de métodos anticonceptivos inyectables. El 58,11% de las pacientes fueron reclutadas en

Inppares, el 18,24% en el instituto Materno-Infantil Montenor y el 23,65% en el Consultorio Obstétrico Santa María de Nuria. Todas las pacientes asistieron a la visita inicial y el 75,68% completaron el periodo de observación.

Características de las pacientes

Del total de mujeres incluidas, la edad media fue $26,5 \pm 5,9$ años, peso de $62,9 \pm 10,9$ kg y talla de $1,6 \pm 0,1$ metros (Tabla 1), el 89,9% (n = 237) tenían antecedentes médicos, el 0,4% (n = 1) antecedentes quirúrgicos y el 20,3% de las mujeres en el estudio recibían un medicamento concomitante (Tabla 1).

Eventos adversos

El 32,9% de las pacientes (n = 78) presentaron un total de 213 EA (IC95%: 26,97-32,9%), con una tasa de incidencia de 285,7 por 100 personas-año (IC95%: 248,8-326,6). Los principales sistemas con más EA reportados según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA fueron: trastornos del aparato reproductor y de la mama (51 eventos), seguidos de

Tabla 1. Características de las pacientes incluidas (n = 237)

Variable cuantitativa	Media ± DE
Edad (años)	26,5 ± 5,9
Peso (kg)	62,9 ± 10,9
Talla (m)	1,6 ± 0,1
Variable cualitativa	% (n)
Nivel educativo	
Iliterato	0 (0)
Primaria	1,3 (3)
Secundaria	21,5 (51)
Superior	77,2 (183)
Etnia	
Blanco/caucásico	1,7 (4)
Asiático	0,4 (1)
Hispanico	50,2 (119)
Indígena	0,8 (2)
Otro	44,7 (106)
Comorbilidades	
Cardiacas	0,4 (1)
Endocrinológicas	0,8 (2)
Gastrointestinales	1,3 (3)
Inmunitarias	0,8 (2)
Infecciosas	2,5 (6)
Metabólicas	0,8 (2)
Muculoesqueléticas o de tejido conectivo	0,4 (1)
Sistema nervioso central	1,7 (4)
Psiquiátricas	0,4 (1)
Respiratorias	2,5 (6)
Cutáneas	0,8 (2)
Medicamentos concomitantes	
Ácido acético, derivados y sustancias relacionadas	0,8 (2)
Analgésicos	5,9 (14)
Medicamentos antiacné	1,7 (4)
Antibióticos	1,7 (4)
Antivirales	1,3 (3)
Antiepilépticos	0,4 (1)
Antifúngicos y dermatológicos	1,3 (3)
Antihistamínicos	0,8 (2)
Antiinflamatorios y antirreumáticos	1,7 (4)
Antimicóticos sistémicos	0,8 (2)
Antiobesidad o productos dietarios	0,4 (1)
Betabloqueadores	0,4 (1)
Betalactámicos	0,4 (1)
Antitusivos y antigripales	0,8 (2)
Medicamentos relacionados con trastornos del ácido	1,3 (3)
Medicamentos respiratorios	0,4 (1)
Medicamentos para diabetes	0,4 (1)
Emolientes	1,7 (4)
Ergotamina	0,4 (1)
Ginecológicos, antisépticos, entre otros	0,4 (1)
Derivados del imidazol	0,4 (1)
Derivados del yodo	0,4 (1)
Modificadores de lípidos	0,4 (1)
Relajantes musculares	0,4 (1)
Derivados del nitroimidazol	0,4 (1)
Analgésicos y antipiréticos	1,7 (4)
Otros antiinflamatorios	0,4 (1)
Otros ginecológicos	0,8 (2)

(Continúa)

Tabla 1. Características de las pacientes incluidas (n = 237) (continuación)

Variable cualitativa	% (n)
Medicamentos del sistema nervioso central	0,4 (1)
Psicoanalépticos	0,4 (1)
Picolépticos	2,5 (6)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	0,4 (1)
Preparaciones estomatológicas	1,3 (3)
Simpaticomiméticos	0,4 (1)
Terapia tiroidea	
Zinc	

DE: desviación estándar.

trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso (47 eventos cada uno), trastornos de la investigación (21 eventos), y trastornos del metabolismo y la nutrición (12 eventos), entre otros (Tabla 2). La tasa de incidencia de EA y EA serios por clase de órganos del sistema (SOC) y término preferido (PT) de MedDRA fue de 285,7 y 4,0 por 100 personas-año (IC95%: 248,8-326,6 y 0,8-11,7, respectivamente). No se reportó embarazo en ninguna de las pacientes durante el estudio.

La media del número de interrupciones del tratamiento fue de $1,1 \pm 0,4$ y la duración de la interrupción del tratamiento en días fue de $37 \pm 91,3$. La proporción de EA de especial interés según la SOC y PT de MedDRA fue del 28,7% (153 EA) con una tasa de incidencia de 203,3 por 100 personas-año (IC95%: 172,4-238,2) (Tabla 3).

Se realizó una estimación de Kaplan-Meier para la ocurrencia de EA de especial interés observando una media de $155,6 \pm 5,92$ (Fig. 2).

Discusión

Los métodos anticonceptivos inyectables son seguros, eficaces y de uso común a nivel mundial. Mesigyna® es una combinación de enantato de noretisterona (50 mg) y valerato de estradiol (5 mg) que se administra mensualmente¹. La tasa de incidencia de EA y EA serios reportados en este estudio fue de 285,7 y 4,0 por 100 personas-año (IC95%: 248,8-326,6 y 0,8-11,7), respectivamente, las cuales son concordantes con los hallazgos en estudios en otros países, principalmente relacionado con alteración del patrón de sangrado menstrual (5-21%) y tasas de discontinuación (4-13%), y respaldan el uso de Mesigyna® como un método anticonceptivo seguro en la práctica clínica habitual^{3,10,21-24}.

Tabla 2. Frecuencia e incidencia de los eventos adversos por sistema según clasificación por órganos y sistemas del Diccionario Médico de Actividades Normativas (MedDRA)

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	%* (n)	IC95% [†]	Número de eventos	Incidencia [‡]	IC95%
Ocular	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Gastrointestinal	2,1 (5)	0,69-4,85%	5	6,6	2,2-15,5
Inespecíficos o relacionados con el sitio de aplicación	3,4 (8)	1,47-6,54%	9	12	5,5-22,7
Infección o infestación	2,5 (6)	0,93-5,43%	7	9,3	3,7-19,2
Relacionados con el peso	8,9 (21)	5,57-13,23%	21	27,9	17,3-42,7
Metabolismo y nutrición	5,1 (12)	2,64-8,68%	12	15,9	8,2-27,9
Musculoesquelético y tejido conectivo	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Neoplasias	0,8 (2)	0,10-3,01%	2	2,7	0,3-9,6
Desórdenes del sistema nervioso central	16,5 (39)	11,97-21,80%	47	62,5	45,9-83,1
Desordenes psiquiátricos	14,8 (35)	10,51-19,94%	47	62,5	45,9-83,1
Renales y urinarios	1,3 (3)	0,26-3,65%	3	4	0,8-11,7
Sistema reproductivo y mamas	16 (38)	11,60-21,34%	51	67,8	50,5-89,1
Respiratorios	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Cutáneos	1,7 (4)	0,46-4,26%	4	5,3	1,4-13,6
Vascular	0,8 (2)	0,10-3,01%	2	2,7	0,3-9,6

*Los porcentajes se calcularon sobre el total de pacientes en cada sistema.

[†]Calculado por el método de Clopper-Pearson.

[‡]La tasa de incidencia fue reportada por el número de eventos adversos/100 personas/año.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

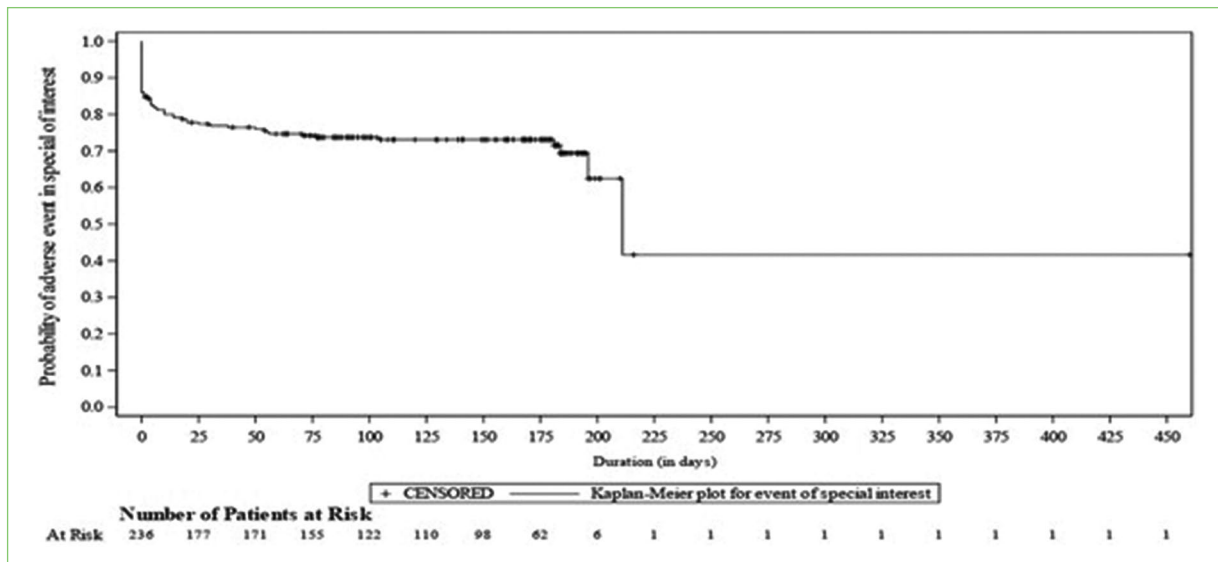


Figura 2. Estimación de Kaplan-Meier para la ocurrencia de eventos adversos de especial interés.

Adicionalmente, solo el 0,8% de las pacientes reportaron anomalías en su ciclo menstrual, que son inferiores a los reportados previamente en la población peruana con una frecuencia del 7,5-24,4% pero

consistentes con los hallazgos de una disminución en la tasa de dismenorrea, aumento de cefalea durante el tratamiento²⁵ y con una mejoría del parámetro de sangrado que ha sido descrita con anterioridad^{9,26}.

Tabla 3. Eventos adversos de especial interés según la clasificación de órganos y sistemas y término preferido del Diccionario Médico de Actividades Normativas (MedDRA)

Clasificación de órganos y sistemas y término preferido de MedDRA	%* (n)	IC95%†	Número de eventos	Incidencia‡	IC95%
Gastrointestinal	1,7 (4)	0,46-4,26%	4	5,3	1,4-13,6
Dolor abdominal	1,3 (3)	0,26-3,65%	3	4	0,8-11,7
Diarrea	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Inespecíficos o relacionados con el sitio de aplicación	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Dolor en el sitio de aplicación	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Relacionados con el peso	8,9 (21)	5,57-13,23%	21	27,9	17,3-42,7
Aumento de peso	6,8 (16)	3,91-10,73%	16	21,3	12,2-34,5
Pérdida de peso	1,3 (3)	3,91-10,73%	16	21,3	12,2-34,5
Metabolismo y nutrición	1,3 (3)	0,26-3,65%	3	4	0,8-11,7
Retención de líquidos	1,3 (3)	0,26-3,65%	3	4	0,8-11,7
Desórdenes del sistema nervioso central	16 (38)	11,60-21,34%	43	57,1	41,4-77,0
Cefalea	15,6 (37)	11,24-20,87%	42	55,8	40,2-75,5
Migraña	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Desordenes psiquiátricos	14,8 (35)	10,51-19,94%	47	62,5	45,9-83,1
Alteraciones del ánimo	0,8 (2)	0,10-3,01%	2	2,7	0,3-9,6
Aumento de la libido	3,8 (9)	1,75-7,09%	9	12	5,5-22,7
Ánimo depresivo	2,1 (5)	0,69-4,85%	6	8	2,9-17,4
Disminución de la libido	2,1 (5)	0,69-4,85%	5	6,6	2,2-15,5
Depresión	1,7 (4)	0,46-4,26%	4	5,3	1,4-13,6
Alteraciones del ánimo	5,9 (14)	3,27-9,71%	14	18,6	10,2-31,2
Irritabilidad	0,8 (2)	0,10-3,01%	2	2,7	0,3-9,6
Ansiedad	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Cambios del ánimo	1,3 (3)	0,26-3,65%	3	4	0,8-11,7
Cambios de personalidad	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Sistema reproductivo y mamas	12,2 (29)	8,35-17,10%	33	43,9	30,2-61,6
Mastalgia	8,4 (20)	5,23-12,73%	21	27,9	17,3-42,7
Flujo vaginal	2,5 (6)	0,93-5,43%	6	8	2,9-17,4
Secreción mamaria	0,4 (1)	0,10-3,01%	2	2,7	0,3-9,6
Aumento mamario	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Sensibilidad mamaria	1,3 (3)	0,26-3,65%	3	4	0,8-11,7
Cutáneos	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4
Eritema nodoso	0,4 (1)	0,01-2,33%	1	1,3	0,0-7,4

*Los porcentajes se calcularon sobre el total de pacientes en cada sistema.

†Calculado por el método de Clopper-Pearson.

‡La tasa de incidencia fue reportada por el número de eventos adversos/100 personas/año.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

El número de interrupciones del tratamiento fue $1,1 \pm 0,4$ y la duración de la interrupción del tratamiento en días fue de 37 ± 91 , con un total del 8,7% de interrupciones al tratamiento, los cuales son inferiores a las tasas previamente reportadas, como el caso del 17,9% en Latinoamérica²¹, el 24% en 10 países de África^{11,19} y el 7,5% según la OMS en 1988¹. Llama la atención que el estudio presentó discontinuaciones tempranas del medicamento debido a la pandemia de COVID-19 (debida al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave [SARS-CoV-2]), lo cual recalca las barreras de acceso que la pandemia creó y el impacto que esta tuvo no solo en la salud física y emocional²⁷, sino

también en la salud reproductiva de las mujeres y su capacidad de participar en investigación clínica²⁸.

Se evidenció que Mesigyna® presenta un perfil de seguridad favorable, respaldado por la información e investigación asociada a su uso durante casi tres décadas^{1-3,5,7-9,11,12,24}, además de lo evidenciado en los resultados obtenidos en el presente estudio. Lo anterior cobra una mayor importancia a la luz de aproximadamente 25 millones de mujeres que usan anticonceptivos inyectables de acción prolongada, de las cuales su mayoría se encuentran en países en desarrollo como Perú²⁹.

Las limitaciones de este estudio incluyen que todos los análisis se consideraron descriptivos, dado que no

se realizó una prueba de hipótesis confirmatoria. Los intervalos de confianza se informaron al nivel del 95% sin ajustes. Las pacientes que retiraron su consentimiento informado no se incluyeron en el análisis y no se imputaron valores perdidos.

Conclusiones

Latinoamérica enfrenta grandes retos y dificultades de acceso a métodos anticonceptivos, por lo que es indispensable tener una opción anticonceptiva eficaz y de fácil uso para superar estas barreras. Mesigyna® demostró tener un perfil de seguridad favorable, de acuerdo con los resultados observados en los estudios clínicos de la molécula y reportados en la literatura.

Financiamiento

Los autores declaran que este estudio fue financiado por Bayer AG. La asistencia en redacción médica fue realizada por la Doctora Ana María Pérez Zauner y financiada por Bayer S.A. Colombia de acuerdo con los lineamientos de buenas prácticas en publicación (GPP3).

Conflicto de intereses

Lo autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection: I. Contraceptive efficacy and side effects. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fert. Contraception. 1988;37(1):1-20.
2. Topozada MK. Existing once-a-month combined injectable contraceptives. Contraception. 1994;49(4):293-301.
3. Fraser IS. Vaginal bleeding patterns in women using once-a-month injectable contraceptives. Contraception. 1994;49(4):399-420.
4. Contraceptive use by method 2019 [Internet]. United Nations, Department of Economic and Social Affairs; 2019. Disponible en: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf
5. Schivone G, Dorflinger L, Halpern V. Injectable contraception: updates and innovation. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016;28(6):504-9.
6. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna and Cyclofem) on lipid and lipoprotein metabolism. United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Health Organization/World Bank. Contraception. 1997;56(4):193-207.
7. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, d'Arcangues C. Combination injectable contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2013;3:CD004568.
8. Koetsawang S. Once-a-month injectable contraceptives: efficacy and reasons for discontinuation. Contraception. 1994;49(4):387-98.
9. von Kesserü E, Aydinlik S, Etchepareborda JJ, Kaufmann J. A multicentred, two-year, phase III clinical trial of norethisterone enanthate 50 mg plus estradiol valerate 5 mg as a monthly injectable contraceptive. Contraception. 1991;44(6):589-98.
10. Sang GW, Shao QX, Ge RS, Ge JL, Chen JK, Song S, et al. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No. 1 given monthly by intramuscular injection to Chinese women. I. Contraceptive efficacy and side effects. Contraception. 1995;51(3):167-83.
11. Hassan EO, el-Nahal N, el-Hussein M. Acceptability of the once-a-month injectable contraceptives Cyclofem and Mesigyna in Egypt. Contraception. 1994;49(5):469-88.
12. Ponce de Leon RG, Ewerling F, Serruya SJ, Silveira MF, Sanhueza A, Moazzam A, et al. Contraceptive use in Latin America and the Caribbean with a focus on long-acting reversible contraceptives: prevalence and inequalities in 23 countries. Lancet Glob Health. 2019;7(2):e227-35.
13. Díaz-Alvites AL, Yrala-Castillo G, Al-kassab-Córdova A, Munayco C V. Associated factors, inequalities, and spatial distribution of the use of modern contraceptive methods among women of reproductive age in Peru: a population-based cross-sectional study. BMC Public Health. 2022;22(1).
14. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2015, Nacional y Departamental. Perú: Instituto Nacional de Estadística e Informática 2016 [citado: 28 mayo 2023]. Disponible en: https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1356/
15. United States Agency for International Development. USAID's Partnership with Peru Advances Family Planning [Internet]. United States Agency for International Development; 2016 [citado: 28 mayo 2023]. Disponible en: <https://2017-2020.usaid.gov/global-health/health-areas/family-planning/countries/peru/issue-briefs#:~:text=With%20USAID%20support%2C%20Peru%20instituted,modern%20contraceptives%20through%20government%20facilities.>
16. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 [Internet]. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs; 2015 [citado: 28 mayo 2023]. Disponible en: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd_report_2015_trends_contraceptive_use.pdf
17. Health Policy Plus. Financing Family Planning [Internet]. Health Policy Plus; 2016 [citado: 28 mayo 2023]. Disponible en: <http://www.healthpolicyplus.com/HF4FP.cfm>
18. Mendez-Guerra C, Al-Kassab-Córdova A, Cornejo-Venegas G, Quevedo-Ramirez A, Alva K, Napanga-Saldaña E. Factors associated with unwanted additional fertility: Analysis of a national survey in Peru. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2020;37(4):645-53.
19. Holm S. Declaration of Helsinki. En: The International Encyclopedia of Ethics. John Wiley & Sons; 2013.
20. Mainetti JA. Código de Núremberg. Etica Médica. 1947;1:2.
21. Bassol S, Cravioto MC, Durand M, Bailon R, Carranza S, Fugarolas J, et al. Mesigyna once-a-month combined injectable contraceptive: experience in Latin America. Contraception. 2000;61(5):309-16.
22. Sang GW, Shao QX, Ge RS, Ge JL, Chen JK, Song S, et al. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No. 1 given by intramuscular injection to Chinese women. II. The comparison of bleeding patterns. Contraception. 1995;51(3):185-92.

23. Hassan EO, El-Nahal N, El-Hussinie M. Once-a-month injectable contraceptives, Cyclofem and Mesigyna, in Egypt. Efficacy, causes of discontinuation, and side effects. *Contraception*. 1999;60(2):87-92.
24. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna and Cyclofem) on lipid and lipoprotein metabolism. United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Health Organization/World Bank. *Contraception*. 1997;56(4):193-207.
25. Ibarra-Puch L, Calderón-Saldaña J, Alzamora de los Godos Urcia L, Aspilueta-Gho D, Bendezú-Carrillo R. Aceptación y efectos colaterales de la Mesigyna en usuarias de Inppares - 2007. *Revista Salud, Sexualidad y Sociedad* 1(1), 2008. Disponible en: <https://inppares.org/magazine/Revista%201%202008/5%20Articulos%20Mesigyna%20WEB.pdf#:~:text=la%20administraci%C3%B3n%20de%20Mesigyna%20Fueron%203.3%20+-%201.94,%20mientras%20que>
26. Haider S, Darney PD. Injectable contraception. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):898-906.
27. Ott C. Fear-based barriers to care in the COVID-19 pandemic. *HCA Healthcare Journal of Medicine*. 2020;1(0):2.
28. Diamond-Smith N, Logan R, Marshall C, Corbetta-Rastelli C, Gutierrez S, Adler A, et al. COVID-19's impact on contraception experiences: Exacerbation of structural inequities in women's health. *Contraception*. 2021;104(6):600-5.
29. Affandi B. Long-acting progestogens. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2002;16(2):169-79.

Probable depresión posparto como factor asociado a supresión de lactancia materna exclusiva

Probable postpartum depression as a factor associated with suppression of exclusive breastfeeding

Claudia A. García-Martínez¹, Cinthya M. Contreras-García², Liliana Galicia-Rodríguez^{3*},
Josué E. Reyes-Pimentel⁴, Enrique Villarreal-Ríos³ y Jesús Elizarrarás-Rivas⁵

¹Medicina familiar, Unidad de Medicina Familiar No.65, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca, Oax.; ²Consulta externa, Unidad de Medicina Familiar No.65, Instituto Mexicano del Seguro Social Oaxaca, Oax.; ³Unidad de Investigación Epidemiológica, Servicio de Salud Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social Querétaro, Qro.; ⁴Consulta externa de Psicología Clínica, Hospital General de Zona No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca, Oax.; ⁵Coordinación de Investigación en Salud Oaxaca, Instituto Mexicano del Seguro Social Oaxaca, Oax. México

Resumen

Introducción: Los cambios físicos, neuroendocrinos, sociales y psicológicos en el puerperio favorecen la depresión posparto, condición que impacta en la relación madre e hijo, incluyendo la lactancia materna. **Objetivo:** Determinar la probable depresión posparto como factor asociado al abandono de la lactancia materna exclusiva. **Método:** Diseño transversal analítico en mujeres puérperas; se integraron dos grupos, mujeres con probable depresión posparto y sin probable depresión posparto, determinado por la Escala de depresión posparto de Edimburgo. El tamaño de la muestra fue de 63 mujeres con depresión y 153 sin depresión. La lactancia materna exclusiva se definió como la alimentación de la madre, sin ningún otro suplemento sólido o líquido como el agua, al menos durante un mes de vida del recién nacido. El plan de análisis estadístico incluyó prueba de chi cuadrada, razón de momios e intervalo de confianza para razón de momios. **Resultados:** Por cada 5,10 (IC95%: 2,71-9,52) madres con probable depresión posparto que no tienen lactancia materna exclusiva existe una madre sin probable depresión posparto que tampoco tiene lactancia materna exclusiva. En el primer grupo la prevalencia de no lactancia es del 65,1% y en el segundo grupo del 26,8% ($p = 0,013$). **Conclusión:** Se puede afirmar que la probable depresión posparto es un factor asociado a la suspensión de la lactancia materna exclusiva en el primer mes posterior al nacimiento.

Palabras clave: Depresión posparto. Lactancia materna. Periodo posparto.

Abstract

Introduction: The physical, neuroendocrine, social, and psychological changes in the postpartum period favor postpartum depression, a condition that impacts the mother-child relationship, including breastfeeding. **Objective:** To determine probable postpartum depression as a factor associated with the suspension of exclusive breastfeeding. **Method:** Analytical cross-sectional design in postpartum women; two groups were integrated, women with probable depression and women without postpartum depression as determined by the Edinburgh Postpartum Depression Scale. The sample size was 63 women with depression and 153 without depression. Exclusive breastfeeding was defined as maternal feeding, without any other solid or liquid supplements such as water, for at least one month of the newborn's life. The statistical analysis plan included chi square test, odds ratio and confidence interval for odds ratio. **Results:** For every 5.10 (95% CI; 2.71-9.52) mothers with probable postpartum depression who do not exclusively breastfeed there is one mother without postpartum depression who also does not exclusively breastfeed. In the first group the prevalence of non-breastfeeding is 65.1% and

*Correspondencia:

Liliana Galicia-Rodríguez

E-mail: lilianagalicia@hotmail.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-11-2023

Fecha de aceptación: 14-06-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.23000162

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):308-313

www.rechog.com

in the second group 26.8% ($p = 0.013$). **Conclusion:** It can be affirmed that probable postpartum depression is a factor associated with the suspension of exclusive breastfeeding in the first month after birth.

Keywords: Postpartum depression. Breast feeding. Postpartum period.

Introducción

Después del parto la mujer presenta cambios físicos, neuroendocrinos, sociales y psicológicos, con ello aumenta la vulnerabilidad que sin los cuidados adecuados puede generar complicaciones en el corto, mediano o largo plazo, la depresión posparto es una de ellas. Se estima que el 30,7% de las mujeres sufren depresión durante el embarazo, puerperio, y hasta un año después del parto; se ha identificado que los primeros tres meses posparto es el periodo de mayor vulnerabilidad^{1,2}.

La convivencia con el recién nacido, igual de vulnerable que ella, puede desencadenar labilidad emocional, confusión o incapacidad de atender sus demandas, desencadenando sentimientos de culpa, tristeza, desesperanza, pérdida del interés o placer; esta condición puede evolucionar a depresión posparto de diferente intensidad, con repercusión en apego, en la relación madre-hijo, incluso en la lactancia materna exclusiva^{3,4}.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la lactancia materna o precoz desde la primer hora de vida y que esta se continúe hasta los seis meses. El argumento son las grandes propiedades de la leche materna, ideales para el crecimiento y desarrollo del niño. Al respecto se ha identificado que ha propiciado reducir en un 13% la mortalidad infantil en el mundo, así como la comorbilidad del infante y de la madre⁵⁻⁷.

El diagnóstico de depresión posparto emplea los criterios establecidos en la Guía para el Diagnóstico Clínico DSM-5⁸, no obstante una herramienta fácil y práctica de usar es la Escala de Edimburgo, no obstante se considera como una prueba de tamizaje de depresión posparto⁹⁻¹¹.

En este contexto el objetivo del artículo es determinar la probable depresión posparto como factor asociado al abandono de la lactancia materna exclusiva.

Método

Se realizó un diseño transversal analítico en mujeres puérperas, pertenecientes a una institución de la Seguridad Social, en la ciudad de Oaxaca, México, de diciembre de 2021 a septiembre de 2022.

Se integraron dos grupos de comparación en función de la presencia o ausencia de probable depresión posparto, definida esta mediante el instrumento de la Escala

de depresión posparto de Edimburgo con punto de corte mayor o igual a 10 puntos (consistencia interna 0,78)¹². El grupo con probable depresión posparto se definió como aquel integrado por mujeres que presentaron el evento en el lapso del parto y hasta el primer mes de puerperio; y el grupo sin depresión posparto integrado por mujeres que no presentaron probable depresión posparto en el mismo lapso de tiempo.

Se incluyeron mujeres que aceptaron participar y firmaron consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres con hijos con malformación congénita, óbito fetal, antecedente de parto pretérmino, madres en tratamiento psiquiátrico o antidepressivo, madres en etapa de duelo (pérdida del empleo, fallecimiento de un familiar, pérdida de una relación). Se eliminaron las encuestas incompletas.

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de porcentajes para dos grupos con nivel de confianza del 95% para una zona de rechazo de la hipótesis nula ($Z\alpha = 1,64$), poder de la prueba del 80% ($Z\beta = 0,84$), asumiendo que en el grupo con probable depresión posparto la prevalencia de lactancia exclusiva fue del 34% ($p_0 = 0,34$) y en el grupo de mujeres sin probable depresión posparto la prevalencia de lactancia materna exclusiva fue del 60% ($p_1 = 0,60$). El tamaño de muestra calculado fue 43, sin embargo se trabajó con 63 mujeres con probable depresión posparto y 153 mujeres sin probable depresión posparto, relación 1:2,42.

La técnica muestral fue no aleatoria por casos consecutivos, empleando como marco muestral el listado de pacientes embarazos registradas en el sistema.

Las variables estudiadas incluyeron características, sociodemográficas (edad, escolaridad, estado civil y ocupación), antecedentes ginecoobstétricos (número de embarazos, antecedente de depresión posparto, edad del hijo en el estudio actual, término del embarazo), tipo de casa, lugar de residencia y etnia.

La lactancia materna exclusiva se definió como la alimentación de la madre, directa o extraída, sin ningún otro suplemento sólido o líquido como el agua, al menos durante un mes de vida del recién nacido.

El plan de análisis estadístico incluyó porcentajes, promedios, desviación estándar, prueba t de Student para grupos independientes, prueba de chi cuadrada, razón de momios e intervalo de confianza (IC) para razón de momios.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las puérperas con y sin depresión posparto

Característica	Probable depresión posparto (n = 63)	Probable no depresión posparto (n = 153)	Chi cuadrada	p
	Porcentaje			
Estado civil				
Soltero	11,1	9,2	0,59	0,744
Casado	49,2	45,8		
Unión libre	39,7	45,0		
Escolaridad				
Primaria	3,2	5,2	4,20	0,379
Secundaria	25,4	15,0		
Bachillerato	39,7	49,7		
Técnica	9,5	10,5		
Licenciatura	22,2	19,6		
Ocupación				
Hogar	44,4	49,0	3,02	0,388
Empleada	49,2	45,1		
Comerciante	6,3	3,3		
Autoempleo	0,0	2,6		

Para la recolección de la información se realizó abordando a las pacientes en el consultorio de medicina preventiva, en consultorio de medicina familiar y con la enfermera especialista, procurando la intimidad y control de factores que pudieran generar presión sobre su respuesta; las pacientes identificadas con depresión se derivaron al servicio de psicología para su atención oportuna.

Resultados

En el grupo con probable depresión posparto el promedio de edad es 29,52 años \pm 5,21 y en el grupo sin probable depresión posparto el promedio de edad es 29,29 años \pm 5,56 ($p = 0,779$).

En ambos grupos predomina el estado civil casado, en el grupo con probable depresión posparto con un 49,2% y en el grupo sin probable depresión posparto con un 45,8% ($p = 0,379$). En la [tabla 1](#) se presenta el comportamiento del estado civil y ocupación por grupo.

En las puérperas con probable depresión posparto y sin probable depresión posparto, el tipo de casa, la residencia y la etnia son estadísticamente iguales, en relación con el tipo de casa predomina la vivienda rentada en el grupo con probable depresión posparto, 31,7%, y en el grupo sin probable depresión posparto, 35,3% ($p = 0,779$). En la [tabla 2](#) se presenta el resto de la información.

En las madres con probable depresión posparto la prevalencia de primigestas es del 47,6% y en las madres sin probable depresión posparto la prevalencia en primigestas es del 32,2% ($p = 0,071$). En el grupo

con probable depresión posparto, la edad del hijo al momento del estudio fue menor a un mes en el 55,6% de los casos y en el grupo sin probable depresión posparto la prevalencia fue 60,1 ($p = 0,637$). En la [tabla 3](#) se representan las características de los antecedentes obstétricos por grupo.

Por cada 5,10 (IC95%: 2,71-9,52) madres con probable depresión posparto que no tienen lactancia materna exclusiva existe una madre sin probable depresión posparto que tampoco tiene lactancia materna exclusiva. En el primer grupo la prevalencia de no lactancia es del 65,1% y en el segundo grupo del 26,8%. En la [tabla 4](#) se presenta la información.

Discusión

Se ha documentado la relación entre depresión posparto y abandono de la lactancia materna, de igual forma la variación de la intensidad de la asociación se ha identificado en diferentes poblaciones. En la reciente emergencia sanitaria por COVID-19 el confinamiento domiciliario fue una política pública efectiva para el control de la pandemia, no obstante en torno a ello se sabe que este tipo de eventos catastróficos y el confinamiento favorecieron la aparición de estados depresivos, en este escenario estudiar la relación de probable depresión posparto y lactancia materna exclusiva incurSIONA en el conocimiento del tema, el artículo que aquí se presenta abona al conocimiento¹³.

En el proceso de investigación, el apareamiento de los grupos comparados es una estrategia metodológica,

Tabla 2. Características del tipo de casa, residencia y etnia en púerperas con y sin depresión posparto

Característica	Probable depresión posparto (n = 63)	Probable no depresión posparto (n = 153)	Chi cuadrada	p
	Porcentaje			
Tipo de casa				
Casa propia	30,2	32,7	1,09	0,779
Rentada	31,7	35,3		
De padres	17,5	12,4		
De suegros	20,6	19,6		
Residencia				
Rural	19,0	17,0	0,25	0,879
Semiurbana	15,9	18,3		
Urbana	65,1	64,7		
Etnia				
Zapoteco	15,9	11,1	1,09	0,577
Mixe	77,8	83,7		
Ninguno	6,3	5,2		

Tabla 3. Características de antecedentes obstétricos de las púerperas con y sin depresión posparto

Característica	Probable depresión posparto (n = 63)	Probable no depresión posparto (n = 153)	Chi cuadrada	p
	Porcentaje			
Número de embarazos				
Primigesta	47,6	32,2	5,30	0,071
De 2 a 3	36,5	52,6		
4 y más	15,9	15,1		
Antecedente de depresión posparto				
Sí	7,9	6,5	0,13	0,713
No	92,1	93,5		
Término del embarazo actual				
Parto	55,6	60,1	0,38	0,535
Cesárea	44,4	39,9		
Edad del hijo al momento del estudio				
Menor de 1 mes	55,6	60,1	0,90	0,637
De 1 a 2 meses	39,7	33,3		
De 3 a 4 meses	4,8	6,5		

permite controlar el efecto de algunas variables que pueden influir en la relación estudiada; en esta investigación el diseño metodológico no incluyó el apareamiento, no obstante el análisis estadístico demostró la semejanza de los grupos en los aspectos sociodemográficos, de vivienda y ginecoobstétricos, condición que se constituye como una fortaleza al eliminar del análisis de la probable depresión posparto-lactancia materna exclusiva la influencia de las variables señaladas.

Al respecto, deberá tenerse claro que la investigación no va en busca de los factores asociados a la probable depresión posparto, la investigación se diseñó

para buscar la relación entre probable depresión posparto y abandono de la lactancia materna exclusiva.

La depresión posparto en la madre genera rechazo al recién nacido, condición que se acompaña de una cascada de eventos no favorables para el binomio. La alteración del apego y la falta de cercanía reduce la succión, que es el estímulo principal para la secreción de oxitocina y en consecuencia para la eyección láctea; la disminución en la secreción láctea produce desconfianza e inseguridad, dificultando la lactancia materna y favoreciendo un círculo vicioso. Aunado a ello, el cambio hormonal propio del puerperio con supresión de hormonas esteroideas e incremento del

Tabla 4. Asociación entre depresión posparto y lactancia materna exclusiva (primer mes de puerperio)

Lactancia materna exclusiva (primer mes de puerperio)	Probable depresión posparto (n = 63)	Probable no depresión posparto (n = 153)	Chi cuadrada	p	RM	IC95%	
	Porcentajes					Inferior	Superior
No	65,1	26,8	27,76	0,013	5,10	2,71	9,52
Sí	34,9	73,2					

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RM: razón de momios.

cortisol aumenta la vulnerabilidad para depresión posparto en la madre y con ello la suspensión de la lactancia materna exclusiva^{14,15}.

Esta investigación identifica la relación entre probable depresión posparto y lactancia materna exclusiva, el resultado coincide con publicaciones en las que se estudió la depresión posparto. Es verdad que es una limitante del trabajo presentado no confirmar la depresión posparto y permanecer en la condición de probable. No obstante, la aportación al conocimiento radica en la descripción de la relación probable depresión posparto-lactancia materna exclusiva durante la etapa de confinamiento, condición excepcional que rebasa el comportamiento social normal y puede ser considerado como un experimento natural con toda la connotación que se pueda crear en torno a ello.

Abandonar la lactancia materna exclusiva en los primeros seis meses de vida implica la supresión de nutrientes y anticuerpos contenidos en la leche materna, y con ello la posibilidad de vida saludable perdida para el recién nacido; si este es el escenario y el motivo de la supresión de la lactancia materna exclusiva es la probable depresión posparto, significa que el diagnóstico oportuno y el apoyo médico psicológico adecuado pueden revertir la condición^{16,17}.

Es necesario tener claro que en esta investigación la lactancia materna se evaluó para el primer mes de puerperio, lo cual puede ser una limitante desde la perspectiva de la Organización Mundial para la Salud en torno a la lactancia materna exclusiva; pero en sentido propositivo se podría plantear que el resultado presentado aplica exclusivamente para ese periodo de tiempo (un mes de puerperio) y no se puede extender el resultado a los seis meses que se recomiendan como duración de la lactancia materna.

En conclusión, se puede afirmar que la probable depresión posparto es factor asociado a la suspensión de la lactancia materna exclusiva en el primer mes posterior al nacimiento.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Malpartida AMK. Depresión posparto en atención primaria. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(02):355-355.
- Contreras-Carretero NA, Villalobos-Gallegos L, Mancilla-Ramírez J. Análisis epidemiológico de la depresión perinatal. *Cir Cir*. 2022;90(1):128-32.
- Mora Delgado M. Depresión posparto y tratamiento. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2016;73(620):511-4.
- Chaves Mateos V, Cutillas Poveda MJ, Regli Rojas E, Sánchez Prieto JM. Impacto de la depresión posparto en el vínculo afectivo [Internet]. *Interp-siquis*. XXIII Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología y Salud Mental, 23 de mayo a 3 de junio de 2022. Disponible en: <https://psiquiatria.com/congresos/pdf/1-10-2022-4-pon116.pdf>

5. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Lactancia materna y alimentación complementaria [Internet]. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud [fecha de consulta: 30 Sept. 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/lactancia-materna-alimentacion-complementaria>
6. González de Cosío-Martínez T, Hernández-Cordero S. Lactancia materna en México [Internet]. México: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; 2016. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/documentos-postura/LACTANCIA_MATERNA.pdf
7. Velasco Riestra P, Caicedo Fajardo A, Navarro Rodríguez J. Lactancia materna: rompiendo barreras. *Revista Digital Universitaria*. 2021;22(4). <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.4.8>
8. Morrison J. DSM-5. Guía para el diagnóstico clínico DSM-5. México: Manual Moderno; 2015.
9. Jadresic ME. Depresión posparto en el contexto del hospital general. *Rev Med Clin Los Condes*. 2017;28(6):874-80.
10. Santiago SL, Islas TD, Flores RM. Trastornos del estado de ánimo en el postparto. *Acta Med GA*. 2022;20(2):173-7.
11. Escala de Depresión de Post-Parto de Edinburgo [Internet]. New Jersey Health Department of Health [fecha de consulta: 25 Sept. 2022]. Disponible en: https://nj.gov/health/fhs/maternalchild/documents/PPD-Edinburgh-Scale_sp.pdf
12. Campo-Arias A, Ayola-Castillo C, Peinado-Valencia HM, Amor-Parra M, Cogollo Z. Escala de Edinburgo para depresión posparto: consistencia interna y estructura factorial en mujeres embarazadas de Cartagena, Colombia. *Rev Colomb Obstetr Ginecol*. 2007;58(4):277-83.
13. Lugo Anduaga Y, Guerrero Hernández RE, López Carbajal MJ. Depresión posparto como factor asociado al abandono de la lactancia materna. *Atención Familiar*. 2019;26(3):90-4.
14. Macías-Cortés EC, Lima-Gómez V, Asbun-Bojalil J. Exactitud diagnóstica de la Escala de depresión posnatal de Edimburgo: consecuencias del tamizaje en mujeres mexicanas. *Gac Med Mex*. 2020; 156(3):202-8.
15. Carrizo E, Domini J, Julieta Quezada RY, Valeria Serra S, Soria Agustín EA, Miranda R. Variaciones del estado cognitivo en el puerperio y sus determinantes: una revisión narrativa. *Ciencia & Saúde Coletiva*. 2020;25:3321-34.
16. García López R. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediatr Mex*. 2011;32(4):223-30.
17. Morales López S, Colmenares Castaño M, Cruz-Licea M, Iñárritu Pérez MC, Maya Rincón N, Vega Rodríguez A, et al. Recordemos lo importante que es la lactancia materna. *Rev Fac Med UNAM*. 2022;65(2).

Caracterización gemelar monocorial monoamniótico. Resultados perinatales en el Hospital de Talcahuano

Characterization monochorionic monoamniotic twin. Perinatal outcomes at Hospital Talcahuano

Ximena Flores-Chávez^{1,2*}, Carlos Smith², Matías Galaz³, Catalina Muñoz³, Paula Bustos⁴,
Valentina Pérez⁴ y Awais Ahmed²

¹Unidad de Ecografía, Hospital Las Higueras, Talcahuano; ²Departamento de Obstetricia y Ginecología; ³Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción; ⁴Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile

Resumen

Introducción: El embarazo monocorial monoamniótico (MCMA) corresponde al 1% de embarazos múltiples, dos fetos que comparten placenta y cavidad amniótica, lo que representa un embarazo de alto riesgo obstétrico. **Objetivo:** Describir características y resultados perinatales de gestaciones MCMA, controladas, manejadas y resueltas según protocolo de seguimiento ultrasonográfico. **Método:** Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, que incluyó a todas las pacientes con embarazos MCMA, de agosto de 2010 hasta abril de 2022, controladas y evaluadas en un hospital público. **Resultados:** Total de 475 gestaciones gemelares; 1,3% embarazos MCMA. Edad materna promedio 31,1 años (24-40), el 50% primigestas. Un caso presentó aborto tardío de 19 semanas, los restantes casos, todos partos vía cesárea a las 32,2 semanas (31-34). Promedio de peso al nacer de 1.774 gramos (1.150-2.050). Del total de embarazos, el 50% tenía dos gemelos vivos al año de vida, el 66,6% tenía dos gemelos vivos al parto. Del total de fetos: 17% abortos tardíos, 8,3% mortinatos y 8,3% mortineonatos. Recién nacidos hospitalizados en neonatología, promedio 26 días (3-60). **Conclusión:** El manejo y seguimiento del embarazo MCMA es un gran desafío, debido a su elevada morbimortalidad y complicaciones potenciales. Un enfoque multidisciplinario, aplicando protocolos estandarizados, sería esencial para garantizar un adecuado manejo.

Palabras clave: Embarazo múltiple. Embarazo gemelar dicoriónico. Gemelar monocoriónico. Gemelar monoamniótico. Monocorial monoamniótico.

Abstract

Introduction: Monochorionic monoamniotic (MCMA) pregnancy accounts for 1% of multiple pregnancies, with two fetuses sharing a placenta and amniotic cavity, representing a high obstetric risk pregnancy. **Objective:** To describe characteristics and perinatal outcomes of MCMA pregnancies, monitored, managed, and resolved according to the ultrasound follow-up protocol. **Method:** Observational, longitudinal, retrospective study, including all patients with MCMA pregnancies, from August 2010 to April 2022, monitored and evaluated at public hospital. **Results:** A total of 475 twin pregnancies; 1.3% MCMA pregnancies. Average maternal age 31.1 years (24-40), 50% primiparas. One case presented late miscarriage at 19 weeks, the remaining cases all delivered by cesarean section at 32.2 weeks (31-34). Average birth weight of 1,774 grams (1,150-2,050). Of the total pregnancies, 50% had two live twins at one year of age, 66.6% had two live twins at birth. Of the total fetuses: 17% late miscarriages, 8.3% stillbirths, and 8.3% neonatal deaths. Newborns hospitalized in neonatology had an average of 26 days (3-60).

*Correspondencia:

Ximena Flores-Chávez
E-mail: xflores.4@gmail.com

Fecha de recepción: 08-04-2024

Fecha de aceptación: 24-07-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.24000044

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):314-322

www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusion: *The management and follow-up of MCMA pregnancies is a significant challenge due to their high morbidity and mortality and potential complications. A multidisciplinary approach, applying standardized protocols, would be essential to ensure proper management.*

Keywords: *Multiple pregnancy. Dichorionic twin pregnancy. Monochorionic twin pregnancy. Monoamniotic twin pregnancy. Monochorionic monoamniotic.*

Introducción

El embarazo gemelar doble corresponde a un tipo de embarazo múltiple donde se desarrollan dos fetos simultáneamente. Dicho embarazo corresponde a un embarazo de alto riesgo obstétrico, debido a las complejidades y desafíos adicionales que posee en comparación con los embarazos únicos¹. El embarazo gemelar monocorial monoamniótico (MCMA), en particular, presenta un grado mayor de complejidad. En este tipo de embarazo ambos fetos comparten la misma masa placentaria y la misma cavidad amniótica. Es el resultado de la división de un único óvulo fecundado, que ocurre entre los días 9 y 13 después de la fecundación².

La frecuencia de embarazo gemelar doble oscila entre un 2 y 4% del total de embarazos espontáneos. De ellos, aproximadamente el 70%, son gemelos dicigóticos, es decir, originados de dos óvulos diferentes fecundados por dos espermatozoides distintos. El 30% restante son gemelos monocigóticos¹. Del total de monocigóticos, cerca de un 75% corresponden a embarazos monocoriales, en los cuales los gemelos comparten la misma placenta, pero tienen sacos amnióticos separados. No obstante, de este grupo solamente un 2% son monoamnióticos, comparten tanto la placenta como el saco amniótico. De este modo, los embarazos gemelares MCMA constituyen aproximadamente un 1% de todos los embarazos gemelares, lo que les clasifica como un embarazo relativamente infrecuente¹.

Actualmente la incidencia del embarazo gemelar MCMA se ha incrementado discretamente debido al aumento de edad materna al momento del embarazo y al avance de técnicas de reproducción asistida que involucra manipulación embrionaria³. La monoamniocidad también puede llegar a ser consecuencia de una rotura, ya sea espontánea o accidental, de la membrana amniótica en contexto de embarazos gemelares diamnióticos².

El embarazo gemelar presenta un mayor riesgo de complicaciones obstétricas en comparación con los embarazos únicos, aumentando la incidencia de patologías relacionadas con el embarazo⁴. La arquitectura

vascular placentaria, del componente monocorial, se basa en comunicaciones arteriovenosas de diverso tipo, alteración que puede dar lugar a un grupo de complicaciones específicas⁵. Particularmente el MCMA presenta el entrecruzamiento de cordones umbilicales, ocasionando tasas más altas de complicaciones fetales⁶.

Existen aún controversias en algunos tópicos del manejo del gemelar MCMA como, por ejemplo, la edad gestacional al parto, vía de interrupción, manejo intrahospitalario vs. extrahospitalario^{2,4,7}, a los que nos referiremos.

El objetivo del trabajo es describir las características y conocer el resultado perinatal de las gestaciones dobles MCMA controladas, manejadas y resueltas de acuerdo con un protocolo de seguimiento ultrasonográfico en un hospital público.

Método

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo para caracterizar a las pacientes con diagnóstico de embarazo gemelar MCMA. Las participantes de este estudio formaron parte del protocolo de seguimiento ultrasonográfico del embarazo gemelar del Hospital las Higueras (PEGG) (Tabla 1). Se incluyeron pacientes que cursaron gestación gemelar MCMA, diagnosticadas, controladas y resueltas de acuerdo con el PEGG en el Hospital las Higueras. Los criterios de inclusión fueron todas las gestaciones gemelares MCMA dobles que se controlaron en nuestro centro. Se excluyeron pacientes con embarazos gemelares bicoriales o monocoriales de mayor orden. El periodo de inclusión fue desde el 1 de agosto de 2010 hasta el 30 de abril del 2022. El seguimiento se realizó de acuerdo con el PEGG para MCMA (Tabla 1).

Recolección de datos: para este estudio se recogieron los datos útiles para las variables de estudio de gestantes con embarazo gemelar MCMA entre el 1 de agosto de 2010 hasta el 30 de abril de 2022. La información se registró en cuatro etapas:

- Primero, la aplicación de anamnesis para obtener información sobre variables sociodemográficas y

Tabla 1. Protocolo de seguimiento ultrasonográfico y manejo del embarazo gemelar MCMA, Hospital las Higueras (PEGG)

Ecografía precoz	Se realiza ecografía precoz o del primer trimestre con el objetivo de establecer corionicidad y amnionicidad
Evaluación y manejo multidisciplinarios de gestante y progenitor	Realizados por profesionales: obstetricia, medicina materno-fetal, psicología y trabajo social. Se recolecta información oportuna y apropiada acerca del riesgo de mortalidad y morbilidad del gemelar MCMA
Frecuencia de ecografías	Una vez establecida la condición de MCMA, los controles ecográficos se realizan cada 2 semanas. Semanal desde las 30 semanas
Estimación de peso y control de curva de crecimiento	Utilizando tablas recomendadas a nivel nacional. Se realiza con el objetivo de identificar discordancias de peso fetal y/o trastornos del crecimiento fetal
Despistaje de aneuploidías	Se realiza ecografía entre las 11 y 14 semanas, estableciendo riesgo por medio de la evaluación de translucencia nucal, presencia de hueso nasal, identificando reflujo en la válvula tricúspide y pulsatilidad del <i>ductus</i> venoso. Cálculo de riesgo de acuerdo con el programa FMF
Anomalías congénitas	Se realiza descarte de anomalías congénitas en ecografía entre las 11-14 semanas, 20-24 semanas y 30-32 semanas
Identificación de complicaciones específicas del embarazo gemelar	Se incluye síndrome de transfusión feto-fetal, restricción de crecimiento fetal y síndrome de anemia policitemia. Para ello se realiza sistemáticamente estimación de peso fetal y curva de crecimiento, Doppler de arteria cerebral media con medición de velocidad máxima e IP, Doppler de arteria umbilical, medición de volumen de líquido amniótico mediante bolsillo vertical mayor y medición de vejigas fetales
Evaluación de riesgo de parto prematuro	Medición de longitud cervical mensual desde la ecografía de las 11-14 semanas
Prevención de preeclampsia	Se indica aspirina a dosis bajas (100-150 mg/día) entre las 12 y 36 semanas, con inicio óptimo antes de las 16 semanas de gestación
Controles obstétricos maternos	Se realizan de forma mensual hasta la semana 28, luego cada 2 semanas hasta la interrupción del embarazo. Coincidiendo controles ecográficos en simultaneidad a controles obstétricos
Monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal	A realizar con registro basal no estresante desde la semana 30 de forma semanal hasta la interrupción
Manejo individualizado según patología	En caso de agregarse patología obstétrica o del MC
Interrupción MCMA no complicado	32 semanas vía cesárea
Maduración pulmonar fetal con corticosteroides	Si parto ocurre antes de las 34 semanas: betametasona 12 mg vía IM por 2 días, 48 horas previas al parto
Neuroprotección fetal	Si el parto se produce antes de las 32 semanas con sulfato de magnesio 5 g de carga y luego 1-2 g/hora, al menos 4 horas antes del nacimiento

FMF: fetal medicine foundation; IM: intramuscular; IP: índice de pulsatilidad; MC: monocorial; MCMA: monocorial monoamniótico.

antecedentes obstétricos, cuya información se consignó en ficha clínica y base de datos anonimizada del protocolo de seguimiento gemelar (PEGG).

- Posteriormente, la realización de controles a la gestante y exploraciones ecográficas (Tabla 1), cuyos resultados se registran en base de datos Filemaker pro 19, de la unidad de ecografía gineco-obstétrica.
- Tercero, recopilación de datos, desde la ficha clínica digital, base de datos de informes ecográficos y libro de partos, para la obtención de información respecto

al embarazo gemelar en seguimiento. Antecedentes perinatales: edad gestacional al parto, peso estimado fetal, pesos al nacimiento, resultados perinatales, neonatales, etc.

- Cuarto. Los datos se organizaron en Excel y se analizaron con Stata para obtener información relevante sobre el seguimiento y los resultados perinatales. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, cumpliendo con todas las normas y regulaciones éticas aplicables.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre el 1 de agosto del 2010 y el 30 de abril de 2022, se registró un total de 475 gestaciones gemelares, controladas en el Hospital las Higueras, de las cuales seis gestaciones correspondieron a MCMA, lo que representó el 1,3% del total de los casos de gestaciones gemelares. En el mismo periodo se registraron 26.227 partos en el Hospital las Higueras; el embarazo gemelar MCMA constituyó el 0,022% de todos los partos ocurridos durante el periodo en estudio.

En este grupo, el promedio de edad materna al ingreso a control fue de 31,1 años, con un rango de edad entre 24 y 40 años. El 50% de las pacientes eran primigestas, el 33% multípara de 2 y el 16% multípara de 1. Todos los casos con información conocida (4 de 6) fueron embarazos espontáneos, sin antecedente de terapia de reproducción asistida. En relación con las comorbilidades maternas, se encontró que el 33% de las embarazadas presentó diabetes pregestacional y el 16,6% hipertensión arterial crónica (Tabla 2).

Respecto al ingreso a control ecográfico, observamos que ocurrió con un promedio de 18,1 semanas de gestación (12-26 semanas). El promedio de exploraciones ecográficas por paciente fue de 6,1 (1-13 exploraciones).

Con respecto a la vía del parto, el 83,4% de los embarazos MCMA se resolvieron mediante cesárea. El único caso cuya vía fue vaginal correspondió a un aborto a las 19 semanas, rotura prematura de membranas, en edad gestacional previable. De aquellos embarazos que superaron las 22 semanas de gestación, el 100% se interrumpió mediante cesárea.

En relación con la interrupción del embarazo, ocurrió a una edad gestacional promedio de 32,2 semanas. Un 60% fue cesárea electiva con un promedio de 32,6 semanas al momento de interrupción (32-34 semanas). La paciente que se interrumpió en forma electiva, a las 34 semanas, fue un caso con muerte fetal de uno de los gemelos a las 28 semanas. El 40% restante (2 casos) correspondió a cesárea de urgencia, cuya edad gestacional de interrupción ocurrió en promedio a las 32,5 semanas (31-32). En uno de los casos la paciente fue intervenida de urgencia, vía cesárea, por trabajo de parto prematuro (32 semanas), y el otro caso se interrumpió a las 31 semanas por restricción de crecimiento fetal selectivo (RCFs) tipo III. Cabe señalar (Tabla 1) que en nuestro centro el gemelar MCMA no complicado es interrumpido desde las 32 semanas. Todos los gemelos recibieron maduración pulmonar con betametasona y neuroprotección con sulfato de magnesio (Tabla 1).

En relación con los resultados perinatales (Tabla 3): peso al nacimiento (excluyendo un caso de aborto) promedio de 1.774 gramos, con un rango que va desde 1.150 hasta 2.050 gramos. Todos los fetos de nuestro reporte fueron fetos de sexo femenino.

En relación con resultados perinatales (Tabla 3) de aquellos fetos que tuvieron parto sobre las 22 semanas de gestación, un 30% (3 de 10) presentó bajo peso al nacer (bajo percentil 10), de acuerdo con curva utilizada en el periodo del estudio. Un caso presentó ambos fetos de muy bajo peso al nacer (< percentil 3), evolucionando con RCF tipo III (umbilical con flujo diastólico reverso intermitente) diagnosticado a las 26 semanas. La interrupción del caso fue vía cesárea a las 31 semanas, con peso de nacimiento de 1,200 y 1,150 gramos. El feto B falleció al tercer día por complicaciones derivadas de la prematurez (Tabla 3). Otro caso (16,6%) presentó parto prematuro espontáneo a las 32 semanas. Todos los recién nacidos vivos estuvieron hospitalizados (Tabla 3) en unidad de cuidados intensivos de neonatología durante un promedio de 26 días (3-60 días). En nuestro reporte de casos no se observaron complicaciones tales como síndrome de transfusión feto-fetal (STFF), secuencia perfusión arterial inversa gemelar (TRAP) ni presencia de malformaciones congénitas.

En relación con las pérdidas reproductivas (Fig. 1), un caso (16%) presentó rotura prematura de membranas, ocurriendo aborto espontáneo de segundo trimestre precoz (19 semanas). Del total de 12 fetos, el 67% (n = 8) estaban vivos en el seguimiento al año de vida. El 75% de los fetos nacieron vivos al parto. Al considerar como embarazos MCMA, el 66% de los embarazos de nuestro reporte tuvo dos gemelos vivos al momento del parto y el 50% tuvo dos gemelos vivos al año de seguimiento.

Se observó un 33% de pérdidas reproductivas. En la figura 1, a la derecha, se muestra la distribución del tipo de pérdida, al año de seguimiento: un 17% (n = 2) fue aborto de segundo trimestre, un 8,3% fue mortinato (n = 1) y un 8,3% fue mortineonato (n = 1).

Discusión

Los datos obtenidos en nuestro estudio muestran una incidencia del 1,3% de embarazos MCMA dentro del total de embarazos gemelares, lo que concuerda con la cifra reportada en la literatura que es cercana al 1%¹. Santana et al. describen su baja incidencia y la necesidad de una comprensión profunda de su fisiología

Tabla 2. Caracterización materna de embarazos gemelares MCMA. Hospital Las Higueras 2010-2022

Caso	Año	Terapia de fertilidad	Paridad	Edad al momento del embarazo (años)	Ingreso a PEGG (1.º ecografía)	Ecografías realizadas	Patologías maternas
1	2011	No	Primigesta	27	15	10	-
2	2012	Sin dato	Primigesta	24	26	3	-
3	2018	No	Primigesta	32	12	13	-
4	2020	No	Múltipara	31	14	5	Diabetes pregestacional
5	2021	No	Múltipara	40	24	5	-
6	2022	Sin dato	Múltipara	33	18	1	Diabetes pregestacional Hipertensión arterial
				$\bar{x} = 31,1$	$\bar{x} = 18,1$	Total = 37	

MCMA: monocorial monoamniótico; PEGG: protocolo de seguimiento ultrasonográfico del embarazo gemelar del Hospital las Higueras.

Tabla 3. Resultados perinatales gemelares MCMA. Hospital Las Higueras 2010-2022

Caso	Complicación obstétrica	Tipo de parto	EG al Parto	Peso F1	Peso F2	Feto 1	Feto 2	Hospitalización Feto 1 (días)	Hospitalización Feto 2 (días)
1	RCF 2 fetos	Cesárea urgencia	31	1.200	1.150	Vivo	MNN	60	3
2	Ninguna	Cesárea electiva	32	1.800	1.990	Vivo	Vivo	22	21
3	FMIU 1: 28 sem 1 Bajo peso al nacer	Cesárea electiva	34	1.980	MN	Vivo con daño neurológico	MN	11	-
4	Ninguna	Cesárea electiva	32	2.050	1.940	Vivo	Vivo	25	25
5	Parto prematuro espontáneo	Cesárea urgencia	32	1.845	1.745	Vivo	Vivo	34	34
6	RPM	Vaginal	19			Aborto	Aborto	-	-

MCMA: monocorial monoamniótico; EG: edad gestacional; F1: feto 1; F2: feto 2; RCF: retraso del crecimiento fetal; MNN: mortineonato; FMIU: muerte fetal intrauterina; MN: mortinato; RPM: rotura prematura de membranas.

y fisiopatología. Conocimiento vital para un buen manejo clínico y la optimización del resultado perinatal¹.

Con respecto a las características epidemiológicas de los casos de nuestro estudio: la edad materna al diagnóstico de embarazo MCMA fue de 31,1 años en promedio. En la literatura se describe un promedio de edad materna al diagnóstico de embarazo que oscila entre los 27 y 30 años⁸. Con respecto a la paridad, el 50% de las madres eran primigestas, similar a lo reportado en la literatura⁸.

Algunos reportes describen que un 5% de embarazos MCMA se asocia con técnicas de reproducción

asistida^{4,9}. En nuestro trabajo todos los casos, con información conocida, fueron embarazos espontáneos.

Todos los fetos de nuestro reporte fueron fetos de sexo femenino, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, donde se documenta que dos tercios de los gemelos MCMA son de sexo femenino y solo un tercio de sexo masculino². Esto último puede explicarse por el hecho de que la inactivación del cromosoma X en embriones de sexo femenino retrasaría la división embrionaria, favoreciendo así la monoamnicidad.

El diagnóstico ecográfico de embarazos gemelares MCMA se realiza en el primer trimestre del embarazo, identificando una sola masa placentaria y ausencia de

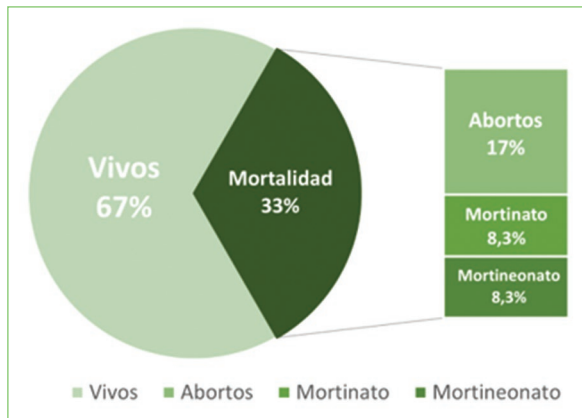


Figura 1. Pérdida reproductiva gemelar monocorial monoamniótica. Pérdida reproductiva de un total de 12 fetos.

membrana interamniótica. La corionicidad se determina generalmente sin dificultad desde las primeras etapas del embarazo; sin embargo, la amnionicidad es más difícil de diagnosticar antes de las 8-10 semanas de gestación, pues la membrana amniótica es más difícil de identificar². En la mayoría de los casos de gestación MCMA, se identifica un solo saco vitelino, sin embargo, Fenton et al. encontraron que en un 32% de los casos pueden identificarse dos sacos vitelinos⁹. Concluyen que el número de sacos vitelinos no debiera ser utilizado como marcador de amnionicidad en la ecografía de primer trimestre precoz. El diagnóstico debiera ser realizado desde las ocho semanas, donde se puede identificar la membrana interamniótica por ecografía transvaginal⁹.

Como ya se ha mencionado, el embarazo gemelar presenta un mayor riesgo de complicaciones obstétricas en comparación con los embarazos únicos, aumentando la incidencia de síndromes hipertensivos del embarazo, mayor tasa de parto prematuro, de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, de hemorragia posparto y de RCF, entre otras⁴. Además de las complicaciones obstétricas del embarazo gemelar, existen otras complicaciones derivadas de la disposición vascular placentaria particular de los gemelos monocoriales, que implica una posibilidad mayor de comunicaciones vasculares patológicas y división asimétrica del flujo sanguíneo⁵. Por este motivo es necesario identificar complicaciones propias de este grupo tales como el STFF¹⁰, secuencia anemia-policitemia (TAPS), RCFs, secuencia TRAP y la muerte fetal de uno o ambos gemelos. Adicionalmente, y de forma particular el gemelar MCMA, al no presentar

membrana amniótica, presenta el riesgo de entrecruzamiento de cordones umbilicales, el cual se presenta casi en la totalidad de los casos, siendo la causa del 50% de las muertes fetales⁶. No se presentaron casos con STFF, TRAP ni TAPS en nuestro reporte.

Respecto a pérdidas reproductivas, la muerte fetal intrauterina en MCMA alcanza una frecuencia del 30 al 40%, de las cuales la mayoría se presenta dentro de los primeros dos trimestres de la gestación. Después de las 24 semanas de gestación, el riesgo de muerte fetal en MCMA es nueve veces mayor que en embarazos bicoriales². En nuestro reporte, la muerte de al menos un feto ocurrió en el 33% de los embarazos. En los embarazos MCMA estructuralmente normales, las muertes fetales se explican a menudo por el entrecruzamiento de cordones, accidentes o por desequilibrios hemodinámicos agudos causados por las grandes anastomosis placentarias². Con frecuencia, la muerte fetal en MCMA puede ocurrir en ambos fetos¹¹. En presencia de una muerte única, el riesgo de lesión cerebral grave para el gemelo sobreviviente es muy alto (40%)². En nuestro reporte, el 16,6% de los embarazos presentó aborto de ambos gemelos a las 19 semanas. Un caso (16,6%) presentó mortinato de uno de los gemelos a las 28 semanas, feto anatómicamente normal, sin discordancias de líquidos ni vejigas. El gemelo sobreviviente presentó parálisis espástica, requiriendo rehabilitación integral hasta el seguimiento a los 4 años.

Del total de los 12 fetos, el 67% estaban vivos en el seguimiento al año de vida. El 75% de los fetos nacieron vivos al parto. Al considerar como embarazos MCMA, el 66% de los embarazos de nuestro reporte tuvo dos gemelos vivos al momento del parto y el 50% tuvo dos gemelos vivos al año de seguimiento.

Van Mieghem² reportó un 38% de los casos con peso al nacer inferior al percentil 5 y en el 10% de los casos reporta un peso al nacer inferior al percentil 3². En nuestro estudio, de aquellos fetos que tuvieron parto sobre las 22 semanas de gestación, un 30% (3 de 10) presentó peso al nacer bajo el percentil 10, de acuerdo con curva de crecimiento utilizada en el periodo de estudio, y un 20% (n = 2) presentó RCFs. La RCFs presenta una incidencia similar en todas las gestaciones gemelares dobles, describiéndose en aproximándose un 20%, independiente de la corionicidad y amnionicidad¹². De acuerdo con el consenso Delphi 2019¹³, la RCF en embarazo gemelar se define como un peso fetal estimado menor al percentil 3, diferencia de peso mayor al 25% entre ambos gemelos y/o alteración del Doppler de arteria umbilical.

El seguimiento de los embarazos gemelares MCMA es un gran desafío, debido a múltiples causas, descritas previamente. Para abordar estos desafíos es fundamental cumplir con protocolos ecográficos estrictos en el seguimiento. Desde el año 2010, nuestro centro implementó un protocolo de seguimiento del embarazo gemelar (PEGG) (Tabla 1), que se ha centrado en la evaluación precoz, seguimiento riguroso, manejo estructurado, estricto y multidisciplinario, basado en evidencia disponible. El seguimiento del gemelar MCMA no complicado se realiza en forma ambulatoria, con control ecográfico cada dos semanas luego de las 14 semanas y semanal desde las 30 semanas^{2,7}.

De acuerdo con sugerencias de guías clínicas internacionales, como por ejemplo el Hospital Clínic de Barcelona⁷, el seguimiento de las gestaciones MCMA se realiza desde la 11-14 semanas, posteriormente con ecografía obstétrica cada dos semanas⁷. En cada una de las exploraciones ecográficas se realiza pesquisa y tamizaje de complicaciones del embarazo gemelar y propias del MCMA midiendo líquido amniótico, visualizando vejiga y realizando Doppler de arteria cerebral media, hasta las 32 semanas, edad gestacional en la que se programa su interrupción⁷. En esta misma línea, la International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) en guía clínica del año 2016 recomienda el seguimiento después de las 16 semanas con ecografía obstétrica cada dos semanas, ajustando su frecuencia de acuerdo con la aparición de alguna complicación¹⁴.

En relación con la medición de longitud cervical, en la evaluación de riesgo de parto prematuro en el embarazo gemelar doble existe cierta controversia en la literatura respecto a la cantidad de evaluaciones cervicales que deben realizarse en el seguimiento del embarazo gemelar doble. Autores como Conde-Agudelo et al. sugieren que no es necesaria más de una medición cervical en un metaanálisis publicado el 2015¹⁵. Melamed et al. y Moroz et al. postulan que la medición cervical seriada durante el embarazo gemelar aumenta la capacidad predictiva de un parto pretérmino¹⁶⁻¹⁸. En este mismo contexto, algunas sociedades científicas recomiendan la medición cervical única, mientras que otras sociedades científicas recomiendan la evaluación seriada durante el embarazo gemelar dentro del control prenatal, última práctica que nosotros avalamos^{14,19-21}.

Respecto al manejo hospitalario vs. ambulatorio, un metaanálisis publicado el 2018 reporta que el grupo de pacientes con embarazo MCMA con seguimiento hospitalario tuvo un 3% de muerte fetal intrauterina vs. un

7,4% de las gestaciones manejadas ambulatoriamente²². Por otra parte, la revisión publicada por el equipo MONOMONO Working Group en el año 2019 no encontró diferencias en ambos grupos en lo que respecta a mortalidad²³. Asimismo, Khairudin et al. concluyen en su revisión que no existe consenso en el manejo intrahospitalario o extrahospitalario de pacientes cursando embarazo MCMA no complicado¹³. Si el embarazo no presenta complicaciones, el mantener a la paciente hospitalizada permite un seguimiento más estricto, pero no mejora los resultados perinatales, es más, se expone a la paciente a agentes nosocomiales y aumenta el riesgo de enfermedades tromboembólicas²⁴.

De acuerdo con recomendaciones y consensos internacionales⁷⁻¹⁴, la cesárea es la recomendación más indicada para la interrupción de la gestación MCMA. La razón principal aludida es por el riesgo de compresión funicular y enredamiento de cordones durante el parto. De acuerdo con los lineamientos propuestos por la Guía europea de obstetricia y ginecología, el parto vaginal en caso de MCMA no es el manejo ideal para la resolución del parto, sin embargo existen cohortes de poco tamaño en las que no se documentó pérdida fetal intraparto en parto vaginal¹³. Anselem comparó 28 fetos MCMA de parto vaginal vs. 22 fetos MCMA parto cesárea, que tuvieron parto sobre las 32 semanas, sin encontrar muerte fetal en ninguno de los grupos, ni diferencias significativas en pH de cordón y Apgar a los cinco minutos²⁵. Anselem sugiere que el parto vaginal no sería una contraindicación absoluta para el gemelar MCMA²⁵. Sin embargo, son estudios de pocos casos, que no permiten adoptar una conducta respecto al tema.

Respecto al momento del parto, los protocolos sugeridos por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología⁴ (ACOG) y el Hospital Clínic de Barcelona⁷ difieren en ciertos aspectos. Mientras que el ACOG recomienda la interrupción del embarazo a la semana 32-34, el protocolo de Barcelona establece las 32 semanas como límite. La justificación para la interrupción a estos momentos del embarazo es debido al alto riesgo de pérdida fetal inesperada, a medida que avanza la gestación⁷. En el año 2014 van Mieghem et al. reportan el seguimiento de 193 gestaciones MCMA, planteando que la semana óptima de interrupción podría ser a las 33 semanas, debido a que no encontraron mortalidad fetal entre las 28 y 33 semanas, independientemente del manejo (hospitalizado o ambulatorio)²⁶. Adicionalmente, a las 32 semanas y 4 días el riesgo de muerte intrauterina excedió el riesgo de complicación no respiratoria posnatal²⁶. Faltan evidencias para realizar modificaciones en la conducta clínica actual.

En nuestro centro la interrupción del embarazo en el gemelar MCMA no complicado se realiza desde las 32 semanas, por cesárea y con manejo ambulatorio. Solo en el caso de pesquisar complicaciones se considera seguimiento hospitalario.

Respecto a las complicaciones neonatales, Chitrit et al. reportaron que los embarazos MCMA presentan mayor riesgo de mortalidad perinatal, con una tasa del 20,6%²⁴. En algunas series, se describe hasta un 53% morbilidad neonatal, en gran parte por la prematuridad. Sin embargo este porcentaje decrece de un 75% en embarazos interrumpidos entre las 24 y 30 semanas a un 18% a las 35 semanas. Adicionalmente, se describe aproximadamente un 10% de daño neurológico en embarazos MCMA interrumpidos a las 33 semanas⁵. Buca et al. plantean una interesante discusión: las complicaciones neonatales tendrían una menor frecuencia si el embarazo MCMA se interrumpiera después de las 33-34 semanas^{3,5}.

Conclusión

El embarazo gemelar MCMA es un embarazo de alto riesgo y de malos resultados perinatales, tanto por las complicaciones inherentes del embarazo múltiple, como las derivadas de los gemelos monocoriales y las específicas del MCMA. Una estrategia para su óptimo seguimiento es la implementación de un protocolo estandarizado de manejo. Esto podría garantizar la calidad, consistencia, eficiencia y seguridad en el manejo y su seguimiento. El control de un embarazo gemelar MCMA presenta grandes desafíos para el clínico y los sistemas de salud, debido a los riesgos inherentes y las complicaciones potenciales. Un enfoque multidisciplinario que involucre a obstetras, materno-fetales, neonatólogos, genetistas, psicólogos y otros profesionales de la salud es esencial para garantizar un adecuado manejo y acompañamiento.

Se requieren investigaciones multicéntricas y aleatorizadas para esclarecer controversias acerca del manejo del embarazo gemelar MCMA.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple pregnancy: epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(9):554-62.
- Van Mieghem T, Abbasi N, Shinar S, Keunen J, Seaward G, Windrim R, et al. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2S):100520.
- Knopman JM, Krey LC, Oh C, Lee J, McCaffrey C, Noyes N. What makes them split? Identifying risk factors that lead to monozygotic twins after in vitro fertilization. *Fertility Sterility.* 2014;102(1):82-9.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice bulletin no. 169: multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2016;28(04):e131-e146.
- Buca D, Di Mascio D, Khalil A, Acharya G, van Mieghem T, Hack K, et al. Neonatal morbidity of monoamniotic twin pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2022;39(3):243-51.
- Paredes Ros B, Magdaleno Dans F, Sancha Naranjo M, González Arlanzón MM, González González A. Entrecruzamiento de cordones en la gestación gemelar monocorial monoamniótica. *Prog Obstet Ginecol.* 2011;54(3):136-9.
- Fundación Medicina Fetal Barcelona. Gestación múltiple [Internet]. Fundación Medicina Fetal Barcelona; 2021 [consultado el 18 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/gestacion-multiple.html>
- Glinianaia SV, Rankin J, Khalil A, Binder J, Waring G, Sturgiss SN, et al. Prevalence, antenatal management and perinatal outcome of monochorionic monoamniotic twin pregnancy: a collaborative multicenter study in England, 2000-2013: Outcome of monoamniotic twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):184-92.
- Fenton C, Reidy K, Demyanenko M, Palma-Dias R, Cole S, Umstad MP. The significance of yolk sac number in monoamniotic twins. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(3):193-9.
- Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;58:55-65.
- Khairudin D, Khalil A. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;84:96-103.
- Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoca B, Frei L, Nicolaidis KH. Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):32-8.
- Khalil A, Beune IM, Hecher K, Wynia K, Ganzevoort W, Reed K, et al. Consensus definition and essential parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:47-54.
- Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy: ISUOG Guidelines. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247-63.

15. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):789-801.
16. Melamed N, Pittini A, Hiersch L, Yogev Y, Korzeniewski SS, Romero R, et al. Serial cervical length determination in twin pregnancies reveals 4 distinct patterns with prognostic significance for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):476.e1-476.e11.
17. Melamed N, Pittini A, Hiersch L, Yogev Y, Korzeniewski SJ, Romero R, et al. Do serial measurements of cervical length improve the prediction of preterm birth in asymptomatic women with twin gestations? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):616.e1-616.e14.
18. Moroz LA, Brock CO, Govindappagari S, Johnson DL, Leopold BH, Gyamfi-Bannerman C. Association between change in cervical length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):159.e1-159.e7.
19. Zawawi M, Ramli N. Antenatal management of multiple pregnancy guideline [Internet]. Liverpool Women's, NHS Foundation Trust; 2013 [consultado el 20 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/media/default/sharedlearning/706_706supportinginfo.pdf
20. Flores X, Rojas F, Zapata N, Tiznado F, Hinrichs C. Longitud cervical en la predicción de parto prematuro espontáneo y resultados perinatales en población de gemelos (dobles) en Hospital Provincial, Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2019;84(5):352-8.
21. Flores X, Rojas F, Zapata N. Longitud cervical en el segundo trimestre tardío en la predicción de parto prematuro y resultados perinatales en población de gemelos dobles. *Rev Chil Ultrasonog.* 2021;24(1):15-21.
22. D'Antonio F, Odibo A, Berghella V, Khalil A, Hack K, Saccone G, et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):166-74.
23. The MONOMONO Working Group. Inpatient vs outpatient management and timing of delivery of uncomplicated monochorionic monoamniotic twin pregnancy: the MONOMONO study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:175-83.
24. Chitrit Y, Korb D, Morin C, Schmitz T, Oury JF, Sibony O. Perinatal mortality and morbidity, timing and route of delivery in monoamniotic twin pregnancies: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303:685-93.
25. Anselem O, Mephon A, le Ray C, Marcellin L, Cabrol D, Goffinet F. Continued pregnancy and vaginal delivery after 32 weeks of gestation for monoamniotic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:194-8.
26. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):498-506.

Factores asociados con la vía del parto tras versión cefálica externa exitosa

Factors associated with vaginal delivery after successful external cephalic version

Paula Arbelo-Pérez¹, María Domínguez-Socorro², Nadia Díaz-Nakamura¹, Aránzazu N. Revuelto-Lalinde¹, Margarita Álvarez de la Rosa-Rodríguez^{2*}, e Iván Bernaldo de Quirós-Huguet¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria; ²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife, España

Resumen

Introducción: La versión cefálica externa (VCE) permite disminuir la tasa de cesáreas por presentación de nalgas, con tasa de éxito variable y sin aumentar las complicaciones obstétricas, aunque se ha descrito que tras VCE exitosa podría haber mayor tasa de cesáreas intraparto así como de partos instrumentales. **Objetivo:** Analizar resultados y factores relacionados con el parto vaginal tras VCE exitosa comparándolos con el parto en pacientes con feto espontáneamente en cefálica. **Método:** Estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con VCE realizada en un único centro. Se analizaron variables demográficas y clínicas para determinar resultados maternos, neonatales y predictores de tipo de parto en las pacientes de VCE exitosa. **Resultados:** Se incluyeron 458 pacientes con VCE, de las cuales 276 (60,3%) fueron exitosas. El éxito se asoció a multiparidad, relajación uterina y sexo fetal femenino. Tuvieron un parto en nuestro centro 227 pacientes. Se emparejaron con 229 controles. El grupo VCE tuvo mayor tasa de cesáreas (23,3 vs. 15,3%; $p = 0,03$). La distocia fue la indicación más frecuente en ambos grupos. **Conclusiones:** La VCE es una técnica segura con alta tasa de éxito y buenos resultados. Una vez se consigue una versión exitosa la paciente tiene mayor tasa de cesárea atribuible a cualquier indicación, siendo los demás resultados obstétricos similares a las pacientes con un feto espontáneamente en presentación cefálica.

Palabras clave: Versión cefálica externa. Presentación de nalgas. Parto vaginal. Cesárea. Resultados obstétricos.

Abstract

Introduction: External cephalic version (ECV) allows to reduce the rate of cesarean sections due to breech presentation, with a variable success rate and without increasing obstetric complications, although it has been described that after successful ECV there could be a higher rate of intrapartum cesarean sections as well as instrumental deliveries. **Objective:** To analyse results and factors associated with vaginal delivery after ECV, compared to delivery in patients with a spontaneously cephalic fetus. **Method:** Retrospective case-control study in patients with ECV performed in the same clinic. Each case was matched to a control. Demographic and clinical variables were analysed to determine maternal and neonatal outcomes as well as predictors of mode of delivery in successful ECV patients. **Results:** Four hundred fifty-eight ECV patients proposed were included, of which 276 (60.3%) were successful. Success was associated with multiparity, uterine relaxation and female fetal sex. Two hundred twenty-seven patients had a birth in our centre, who were matched with 229 controls. The ECV group had a higher rate of cesarean sections (23.3 vs. 15.3%; $p = 0.03$). Dystocia was the most frequent indication in both groups. **Conclusions:** ECV is a safe technique with a high success rate and good results, but once a successful version is achieved, the patient has a higher cesarean section rate attributable to any indication. Other obstetric were similar to patients with a spontaneously cephalic presentation fetus.

Keywords: External cephalic version. Breech presentation. Vaginal delivery. Cesarean section. Obstetric outcomes.

*Correspondencia:

Margarita Álvarez de la Rosa-Rodríguez
E-mail: malvrod@ull.edu.es

Fecha de recepción: 20-08-2023

Fecha de aceptación: 30-07-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.23000100

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):323-329

www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La presentación de nalgas se da en el 3-4% de todas las gestaciones a término. Tras la publicación del *Term Breech Trial*¹, la cesárea es en muchos centros la vía de elección para la finalización de estas gestaciones. La versión cefálica externa (VCE) es un procedimiento que consiste en recolocar al feto en posición cefálica mediante la manipulación externa del abdomen materno y disminuye la tasa de partos por cesárea^{2,3}. Sin embargo se ha descrito que la tasa de parto instrumental y de cesárea intraparto podría ser mayor que la de los fetos que se encuentran espontáneamente en cefálica⁴. La tasa de éxito de la VCE varía entre el 35 y 86%^{5,6} y depende de las características de la población y de la experiencia del operador⁴. Otros factores predictores de éxito son la multiparidad^{7,8}, incluyendo cesáreas previas⁹, la presentación transversa del feto, un índice de líquido amniótico mayor a 10 cm, el útero relajado, la localización posterior de la placenta, feto no encajado en la pelvis materna, peso fetal estimado elevado, índice de masa corporal materno menor de 30 y columna de líquido amniótico debajo de la presentación fetal (*forebag size*) mayor de 1 cm¹⁰.

Un metaanálisis de 2008 que incluyó 84 estudios con más de 12.000 pacientes encontró una tasa global de complicaciones de la VCE del 6,1%, sin relación con el resultado de la técnica (0,24% de complicaciones graves y 0,35% cesáreas urgentes posprocedimiento)¹¹. A la vista de estas cifras, se recomienda ofrecer VCE a todas las mujeres embarazadas con un feto en presentación no cefálica a término.

Una vez conseguida una versión exitosa, se ha descrito que la tasa de cesáreas intraparto y de partos instrumentales podría ser superior que en la población de pacientes con un feto espontáneamente en cefálica, a causa de distocias tanto pélvicas como del motor del parto¹². Un estudio de 197 casos y controles no encontró diferencia estadísticamente significativa (16,8% de cesáreas en el grupo VCE vs. 11,9% en el grupo control)¹³.

En nuestro centro la prevalencia de obesidad es superior al 25% y la tasa habitual de cesáreas oscila entre el 18 y 21%. Estos datos podrían influir en los factores asociados a parto vaginal eutócico, instrumental o cesárea en las pacientes con VCE exitosa. Los objetivos de este trabajo son identificar las variables que se asocian a la vía del parto tras VCE exitosa y compararlas con las de las pacientes cuyo feto estaba espontáneamente en cefálica para determinar si el parto vaginal depende de factores atribuibles a

las características de las pacientes de VCE, y evaluar las complicaciones y los resultados neonatales inmediatos.

Método

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles realizado en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria entre enero de 2014 y junio de 2021. A todas las pacientes que acudieron a la consulta de obstetricia de tercer trimestre y se les diagnosticó presentación de nalgas por ultrasonografía se les remitió a una consulta especializada hospitalaria donde se les explicó la técnica. Se valoraba cada caso y, si parecía favorable, se proponía la VCE. Cada caso de VCE exitosa se emparejó a un control constituido por pacientes con feto en presentación cefálica espontánea y con parto de inicio espontáneo o inducido inmediatamente posterior a dicho caso.

Los criterios de inclusión para la VCE fueron: gestación de más de 36 semanas con feto único en presentación no cefálica, no existir contraindicaciones para la técnica, y que el parto tuviera lugar en nuestro centro. Los criterios de exclusión fueron los que contraindican una VCE: la rotura prematura de membranas, placenta previa, signos de desprendimiento de placenta, malformaciones uterinas, malformaciones fetales que condicionen la vía del parto, gestaciones múltiples, hemorragias del tercer trimestre, anomalías de la frecuencia cardíaca o estados fetales no tranquilizadores en el registro cardiotocográfico previo al procedimiento, y el trabajo de parto activo.

El método empleado para la VCE fue el que figura en el protocolo de nuestro hospital, en el que no se emplean anestésicos ni relajantes musculares. Se empleó ritodrina si se precisaba, a criterio del operador, a dosis de 200 microgramos/minuto endovenoso por espacio de 30 minutos. Un operador experimentado supervisaba las VCE y reintentaba los intentos fallidos.

Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas y se analizaron con el programa SPSS versión 21 (Armonk, NY: IBM Corp.). Se comprobó la distribución normal de la muestra, se empleó la prueba t de Student para comparación de medias de variables continuas, la de chi-cuadrada para variables dicotómicas y *odds ratio* (OR) para proporciones y la regresión múltiple para estudiar la relación entre variables dependientes e independientes o predictoras. Se empleó el intervalo de confianza del 95% (IC95%) y nivel de significación (p) del 0,05.

Se dispuso del consentimiento informado de cada paciente y de la aprobación del comité ético local.

Tabla 1. Variables clínicas y ultrasonográficas en grupo VCE exitosa y VCE fallida

	Total (n = 458)	VCE exitosa (n = 276) 60,3%	VCE fallida (n = 182) 39,7%	Valor p
Edad materna	33,1 (IC: 32,6-33,6)	33,6 (IC: 33-34,3)	32,3 (IC: 31,5-33,1)	0,01
Obesidad IMC > 30	175 (38,2%)	101 (57,7%)	74 (42,3%)	0,38 OR: 1,1 (IC95%: 0,8-1,7)
Multiparidad múltiparas	208 (45,5%)	156 (75%)	52 (25%)	0,000 OR: 3,2 (IC95%: 2,1-4,8)
Edad gestacional al momento de la VCE	262,4 (IC95%: 261,9-262,8)	262,7 (IC95%: 262,1-263,3)	261,9 (IC95%: 261,3-262,6)	0,90
Placenta posterior	203 (44,3%)	124 (61,1%)	79 (38,9%)	0,7 OR: 1,06 (IC95%: 0,7-1,5)
Hidramnios	12 (2,6%)	11 (91,6%)	1 (8,3%)	0,05 OR: 7,5 (IC95%: 0,9-58,7)
Sexo fetal femenino	220 (52%)	145 (65,9%)	75 (34,1%)	0,001 OR: 1,9 (IC95%: 1,2-2,8)
Peso fetal estimado	3037,8 (IC95%: 3.003,16-3.072,45)	3064,9 (IC95%: 3.019,1-3.110,8)	2997 (IC95%: 2.944,1-3.049,8)	0,060
Útero relajado	200 (44%)	148 (74%)	52 (26%)	0,000 OR: 2,9 (IC95%: 1,9-4,3)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; VCE: versión cefálica externa.

Resultados

La población total de estudio fue de 458 pacientes. La tasa de éxito de la VCE fue del 60,3% (276 VCE exitosas). De estas, se obtuvieron datos del parto en 227 pacientes (82%), que se compararon con un grupo de 229 controles. La edad gestacional media al momento de la versión fue 262,9 días (IC95%: 262,1-263,6). El intervalo medio entre VCE y parto fue 17,3 días (IC95%: 16,2-18,4). Se registraron tres complicaciones asociadas a la VCE (0,65%): dos casos de sangrado genital leve y autolimitado, en uno de los casos al inicio de la técnica, por lo que se abandonó el intento, y en un tercer caso la necesidad de una cesárea urgente por anomalías persistentes en el registro de la frecuencia cardíaca posterior a la versión (se obtuvo recién nacido en buen estado). No se produjeron casos de desprendimiento de placenta, ni rotura prematura de membranas, ni prolapso de cordón, ni inicio del trabajo de parto en relación con la manipulación uterina. Es habitual en las versiones que haya desaceleraciones transitorias de la frecuencia cardíaca fetal, que son autorresolutivas, dato que no quedó registrado.

En la [tabla 1](#) se muestran las variables clínicas y ultrasonográficas analizadas en las pacientes a las que se hizo VCE. La edad media materna y por tanto la

multiparidad del grupo de éxito fue mayor. El sexo fetal femenino mostró ser un factor asociado al éxito de la técnica, así como la presencia de útero relajado que no precisó administración de tocolíticos (ritodrina) al inicio de la técnica. Se incluyeron en una regresión múltiple variables relacionadas con el éxito de la VCE (edad materna, paridad, sexo fetal, útero relajado). El resultado para cada uno de los siguientes valores fue: edad materna (OR: 1; IC95%: 0,9-1; p = 0,4), embarazos previos (OR: 2,7; IC95%: 1,7-4,2; p = 0,000), útero relajado (OR: 2,3; IC95%: 1,5-3,6; p = 0,000) y sexo fetal femenino (OR: 1,6; IC95%: 1,1-2,5; p = 0,016). El modelo de predicción de éxito que incluye las variables que conservan significación estadística (paridad, relajación uterina y sexo fetal femenino) tiene un área bajo la curva ROC de 0,72 (moderado). El índice de masa corporal materno, la edad gestacional en el momento de la técnica, la localización placentaria y el peso fetal estimado no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al éxito de la VCE.

En las pacientes en las que el obstetra consideró que el útero no estaba relajado se ofreció tocólisis (n = 258), consiguiéndose versión exitosa en 126 (50,6%) de ellas.

No hubo diferencias en edad, obesidad, paridad o cesáreas anteriores entre pacientes del grupo VCE y del grupo control ([Tabla 2](#)). Las variables relacionadas

Tabla 2. Características maternas y obstétricas del grupo VCE exitosa y grupo control (fetos espontáneamente en cefálica)

	Grupo VCE (n = 227)	Grupo control (n = 229)	Valor p
Edad materna media (años)	33,8	31,5	0,4
IMC > 30	91 (40,1%)	77 (33,6%)	0,1
Múltiparas	122 (53,7%)	103 (45%)	0,07
Cesáreas previas	12 (5,3%)	18 (7,9%)	0,5
Edad gestacional al parto	280,2 (IC95%: 279,2-281,2)	278,7 (IC95%: 277,7-279,7)	0,04
Inducción al parto (n = 226)	106 (46%)	96 (42%)	0,34
Uso de analgesia epidural	154 (67,8%)	163 (71,6%)	0,47
Duración total de la dilatación (minutos)	474 (IC95%: 430-520)	479 (IC95%: 435-523)	0,8
Duración total del expulsivo (minutos)	68 (IC95%: 39-97)	64 (IC95%: 53-75)	0,8
Parto eutócico	151 (66,5%)	171 (74,7%)	0,06
Parto instrumental	23 (10,1%)	23 (10%)	1,00
Parto por cesárea	53 (23,3%)	35 (15,3%)	0,03 OR: 1,6 (IC95%: 1,05-2,71)
Episiotomía	46 (20,2%)	7 (20,6%)	0,8
Desgarros III-IV	5 (2,2%)	0	0,03 OR: 1,02 (IC95%: 1,003-1,04)
Periné intacto	82 (36,1%)	69 (30,3%)	0,19
Fiebre intraparto	21 (9,3%)	23 (10%)	0,87
Hemorragia puerperio	3 (1,3%)	5 (2,2%)	0,72

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; VCE: versión cefálica externa.

con el parto en ambos grupos se muestran también en la [tabla 2](#). La edad gestacional al parto fue ligeramente superior en el grupo VCE, y la tasa de cesáreas significativamente mayor (23,3 vs. 15,3%). No hubo desgarros perineales grado III-IV en el grupo control, y cinco casos (2,2%) en el grupo VCE.

Entre las pacientes de los grupos VCE y control que finalizaron en cesárea ([Tabla 3](#)) no hubo diferencias en las características demográficas (edad, obesidad, paridad, cesárea anterior) ni clínicas (edad gestacional al parto, inducción del parto, peso o sexo fetal). El 38,9% de las cesáreas de este estudio se realizaron por distocia, siendo la indicación más frecuente en ambos grupos ([Tabla 4](#)). Tampoco encontramos diferencias entre las características de las pacientes de ambos grupos que finalizaron en parto instrumental (datos no mostrados).

En la [tabla 5](#) se recogen los resultados neonatales inmediatos, que no muestran diferencias.

Discusión

La tasa de éxito fue del 60,3%, dato similar al de otros estudios, uno de 2019 con 250 pacientes (éxito del 64,8%) y otro de 2022 con 350 pacientes (éxito del 66,3%)^{2,4}. Sin embargo, se han descrito tasas inferiores, como el estudio de Cillard de 2021, con una tasa de éxito del 21,4% (31,4% en múltiparas), que los autores atribuyen a no haber empleado tocolíticos⁸, o los de Melo de 2019 que, con mayor número de casos (2.614) y 18 años de experiencia, alcanzan el 49% de éxito (64% en múltiparas)¹⁴. Las diferencias podrían radicar en la realización del procedimiento por un equipo experimentado, dado que es uno de los

Tabla 3. Características de las pacientes que finalizaron su parto por cesárea en grupo VCE frente a grupo control

	Grupo VCE (n = 227)	Grupo control (n = 229)	Valor p
Cesárea n (%)	53 (23,3%)	35 (15,3%)	0,03 OR: 1,6 (IC95%: 1,05-2,71)
Edad materna (media)	34	33,3	0,5
IMC > 30 n (%)	27 (50,9%)	13 (37,1%)	0,2
Múltiparas	19 (35,8%)	10 (28,6%)	0,4
Cesárea previa	5 (9,4%)	8 (22,9%)	0,1
Edad gestacional (media en días)	280,3	278,8	0,4
Parto inducido	37 (69,8%)	24 (68,6%)	1
Peso fetal (media en gramos)	3350	3212	0,2
Sexo fetal masculino	26 (49%)	11 (31%)	0,1

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; VCE: versión cefálica externa.

Tabla 4. Indicaciones de cesárea en cada grupo

	Grupo VCE (n = 53)	Grupo control (n = 35)	Valor p
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	10 (18,8%)	5 (14,3%)	0,5
Distocia de la dilatación/expulsivo	21 (39,6%)	19 (54,3%)	0,1
Presentación podálica	8 (15%)	2 (5,7%)	0,1
Otros*	14 (26,4%)	9 (25,7%)	0,07

*Electiva en trabajo de parto, patología materna, corioamnionitis, miscelánea.
VCE: versión cefálica externa.

principales factores que incrementan la tasa de éxito⁷. En nuestro caso la VCE es realizada mayoritariamente por un mismo operador, que asiste y forma al resto del personal. No se dispone del dato del número de intentos de VCE para cada paciente, pero en caso de un primer intento no exitoso, el segundo lo realizaba el operador más experimentado. En casos seleccionados, la paciente podía solicitar un tercer intento días más tarde.

La multiparidad es una de las variables implicadas en el éxito de la VCE, con un OR de 3,2, debido, fundamentalmente, a la laxitud del útero materno en mujeres con gestaciones previas¹⁰. Este es el factor más estudiado y aceptado en la literatura¹⁵, que corroboramos

Tabla 5. Resultados neonatales del grupo VCE exitosa y grupo control

Características neonatales	Grupo VCE (n = 227) (%)	Grupo control (n = 229) (%)	Valor p
Sexo fetal			0,5
Masculino	93 (41%)	106 (46,3%)	
Femenino	134 (59%)	123 (53,7%)	
Peso fetal	3497,3	3459,3	0,8
Apgar < 7 a los 5 min	4 (1,8%)	1 (0,4%)	0,2
pH del cordón	7,26	7,27	0,9
Patología cordón			0,4
Circulares	44 (19,4%)	56 (24,5%)	
Nudo verdadero	5 (2,2%)	3 (1,3%)	
Inserción velamentosa	3 (1,3%)	1 (0,4%)	
Prolapso	1 (0,4%)	1 (0,4%)	
Ingreso en UCIN	4 (1,8%)	4 (1,7%)	1

VCE: versión cefálica externa; IMC: índice de masa corporal; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

en nuestro estudio a pesar de la alta tasa de obesidad de nuestra población, aunque sobre este aspecto hay autores que no describen tasas inferiores de éxito en obesas¹⁶, hipotetizamos que esto tenga relación con la experiencia del obstetra. Otro de los factores relacionado con el éxito de la versión es la presencia de útero relajado al inicio de la técnica sin necesidad de

administrar tocólisis. Una revisión Cochrane sugiere el uso sistemático de tocolíticos con betamiméticos para incrementar la tasa de versiones exitosas¹⁷. En nuestro centro se recurría a tocólisis a criterio del obstetra tras la exploración del abdomen materno.

Se ha descrito que la relajación uterina que favorece el éxito de la VCE podría justificar la dificultad para iniciar el trabajo de parto y, por tanto, una mayor edad gestacional en el momento del parto en el grupo de VCE. Sin embargo, en este grupo no se objetivó un incremento en la tasa de inducción al parto, en contra de lo establecido por otros estudios¹², quizá porque las características de nuestra población se asocian a una elevada tasa de inducciones, superior al 40%, dado que se trata de un centro de referencia para embarazos de alto riesgo.

El sexo fetal femenino se asocia con el éxito de la VCE y, aunque no es una variable ampliamente estudiada, Ebner observó una relación positiva, aunque no estadísticamente significativa⁷. La explicación que se ofrece en la literatura es el menor peso fetal (de hecho, hubo una diferencia de 101 gramos menos en fetos de sexo femenino en nuestra muestra; IC95%: 10,2-193; $p = 0.02$).

La multiparidad y el inicio espontáneo del parto protegen de cesárea y del parto instrumental tras una VCE exitosa, como ya se ha descrito¹⁸. El intervalo de tiempo entre la realización de la VCE y el parto no mostró relación con la vía del parto en nuestro estudio ni en otros¹⁹. Kabiri encontró un mayor riesgo de cesárea (OR: 2.5) cuando el parto sucede antes de cuatro días tras la versión, sin diferencias por paridad²⁰. Lo atribuye a que el feto no ha tenido tiempo de amoldar el cráneo al canal de parto. Se cree que la mayor tasa de cesáreas tras VCE es debida a factores intrínsecos biológicos del feto de nalgas, que lo hacen más vulnerable a las contracciones²⁰.

Encontramos más desgarros perineales grado III-IV en el grupo con VCE. Este dato no ha sido descrito en otros estudios, pero su baja frecuencia no permite extraer conclusiones, aunque podría ser debido a la distocia mecánica de la adaptación de la cabeza fetal en el descenso durante el periodo expulsivo por un mayor diámetro cefálico de fetos del grupo VCE¹².

Las pacientes sometidas a una VCE tuvieron un mayor riesgo de cesárea (OR: 1.6) que aquellas con fetos en presentación cefálica espontánea, tal y como defiende Chan en su estudio¹⁹. Este autor propone que este incremento se debe a una mayor vulnerabilidad del feto en presentación podálica y una mayor tasa de anomalías pélvicas maternas, lo que se traduce en

mayor número de cesáreas por compromiso fetal y distocia. Nuestro porcentaje de cesárea tras VCE fue del 23.3%, cifra superior a las de otras revisiones como la De Hundt (13%)¹⁸ y la de Krueger (17.2%)²¹. Boujenah publica una tasa de cesárea del 50,9% entre todas las candidatas a VCE (643 pacientes) y del 20,2% para las exitosas¹².

Con respecto a los resultados neonatales, no se identificó ninguna diferencia entre los dos grupos. Este dato está en consonancia con la literatura⁵.

Entre las fortalezas de este estudio destaca el número de pacientes sometidas a VCE realizada por un operador experimentado o bajo supervisión. La pandemia por COVID-19 no alteró la práctica de este procedimiento; también destacamos que la alta prevalencia de obesidad de nuestra población gestante nos permite descartar que este sea un factor de riesgo que empeorara los resultados en ambos grupos.

La principal limitación, dado el carácter retrospectivo del estudio, ha sido la falta de análisis de variables clínicamente relevantes, como la modalidad de la presentación podálica o la palpabilidad de la cabeza fetal o características ultrasonográficas como la medición de la bolsa de líquido amniótico previa a la presentación. Las pacientes sometidas a VCE que tuvieron un parto en otro centro (17.7%) y cuyo seguimiento se perdió es otra limitación.

Conclusiones

La VCE es un procedimiento seguro con una baja tasa de complicaciones que permite reducir el número de cesáreas en aquellas pacientes con fetos en presentación no cefálica. La multiparidad, el útero relajado, el sexo fetal femenino y la presencia de hidramnios se asocian con una mayor probabilidad de éxito de la técnica. Sin embargo, tras una VCE exitosa, estas pacientes tienen mayor riesgo de cesárea y parto instrumental por motivos posiblemente relacionados con el motor del parto y la pelvis materna. Este estudio permite concluir que la VCE tiene utilidad clínica y que en manos experimentadas reduciría costes hospitalarios y días de ingreso, sin mayor incidencia de complicaciones obstétricas y sin afectar los resultados neonatales.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet*. 2000;356(9239):1375-83.
- Isakov O, Reicher L, Lavie A, Yogeve Y, Maslovitz S. Prediction of success in external cephalic version for breech presentation at term. *Obstet Gynecol*. 2019;133(5):857-66.
- Velzel J, de Hundt M, Mulder FM, Molkenboer JFM, van der Post JAM, Mol BW, et al. Prediction models for successful external cephalic version: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:160-7.
- Dong T, Chen X, Zhao B, Jiang Y, Chen Y, Lv M, et al. Development of prediction models for successful external cephalic version and delivery outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(1):63-75.
- Hofmeyr GJ, Kulier R, West HM. External cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):CD000083.
- Ha TK, Lamar R, Blat C, Rosenstein MG. External cephalic version: Success rates with and without nitrous oxide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;272:156-9.
- Ebner F, Friedl TW, Leinert E, Schramm A, Reister F, Lato K, et al. Predictors for a successful external cephalic version: a single centre experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):749-55.
- Cillard L, Verhaeghe C, Spiers A, Madzou S, Descamps P, Legendre G, et al. External cephalic version: predictors for success. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(9):102165.
- Homafar M, Gerard J, Turrentine M. Vaginal delivery after external cephalic version in patients with a previous cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2020;136(5):965-71.
- Kok M, Cnossen J, Gravendeel L, van der Post J, Opmeer B, Mol BW. Clinical factors to predict the outcome of external cephalic version: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):630.
- Grootscholten K, Kok M, Oei SG, Mol BW, van der Post JA. External cephalic version-related risks: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1143-51.
- Boujenah J, Fleury C, Bonneau C, Pharisien I, Tigaïn A, Carbillon L. Successful external cephalic version is an independent factor for caesarean section during trial of labor - A matched controlled study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(10):737-42.
- Clock C, Kurtzman J, White J, Chung JH. Cesarean risk after successful external cephalic version: a matched, retrospective analysis. *J Perinatol*. 2009;29(2):96-100.
- Melo P, Georgiou EX, Hedditch A, Ellaway P, Impey L. External cephalic version at term: a cohort study of 18 years' experience. *BJOG*. 2019;126(4):493-9.
- Burgos J, Melchor JC, Pijoán JI, Cobos P, Fernández-Llebrecz L, Martínez-Astorquiza T. A prospective study of the factors associated with the success rate of external cephalic version for breech presentation at term. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(1):48-51.
- Svensson E, Axelsson D, Nelson M, Nevander S, Blomberg M. Success rate of external cephalic version in relation to the woman's body mass index and other factors-a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(12):2260-7.
- Cluver C, Gyte GM, Sinclair M, Dowswell T, Hofmeyr GJ. Interventions for helping to turn term breech babies to head first presentation when using external cephalic version. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD000184.
- de Hundt M, Vlemmix F, Bais JM, de Groot CJ, Mol BW, Kok M. Risk factors for cesarean section and instrumental vaginal delivery after successful external cephalic version. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(12):2005-7.
- Chan LY, Tang JL, Tsoi KF, Fok WY, Chan LW, Lau TK. Intrapartum cesarean delivery after successful external cephalic version: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):155-60.
- Kabiri D, Elram T, Aboo-Dia M, Elami-Suzin M, Elchalal U, Ezra Y. Timing of delivery after external cephalic version and the risk for cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 1):209-13.
- Krueger S, Simioni J, Griffith LE, Hutton EK, Group EECVTC. Labour outcomes after successful external cephalic version compared with spontaneous cephalic version. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(1):61-7.

Análisis crítico de los programas de especialización en obstetricia y ginecología en Chile

Critical analysis of residency programs in obstetrics and gynecology in Chile

Adriana Doren-Villaseca

Jefatura del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule; Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Regional de Talca. Talca, Chile

Resumen

Introducción: Los cambios demográficos, los avances tecnológicos y las nuevas recomendaciones en docencia de residentes hacen necesario revisar las características de los programas de especialización en obstetricia y ginecología de nuestro país. **Objetivo:** Evaluar si nuestros programas de especialización cumplen los estándares de calidad exigidos por entidades nacionales e internacionales. **Método:** Se envió una encuesta de Google Forms a 18 encargados de programas de las 14 universidades que imparten la especialidad, incluyendo las cinco sedes de la Universidad de Chile, obteniéndose 16 respuestas. La encuesta recolectó datos demográficos y características de interés de los centros formadores. **Resultados:** Los programas analizados son bastante heterogéneos en la mayoría de los ítems evaluados, y no todos los criterios de calidad sugeridos nacional e internacionalmente se cumplen de forma universal. Existen diferencias importantes entre centros formadores en relación con la oportunidad de los residentes de realizar procedimientos quirúrgicos relevantes en nuestra especialidad. **Conclusiones:** Es esencial la coordinación y colaboración entre jefes de programa para lograr la formación de especialistas integrales y con altos estándares de calidad. El uso de simulación clínica también nos permitirá una adecuada exposición de los residentes a procedimientos que puedan estar menos accesibles en su práctica hospitalaria.

Palabras clave: Educación médica de residentes. Programas de residencia. Especialidad en obstetricia y ginecología.

Abstract

Introduction: Demographic changes, technological advancements, and new recommendations in resident education necessitate a review the characteristics of obstetrics and gynecology specialization programs in our country. **Objective:** To evaluate whether the quality standards required by national and international entities are being met by our programs. **Method:** A Google Forms survey was sent to 18 program coordinators of the 14 universities offering the specialization, including the five campuses of the University of Chile, yielding 16 responses. The survey collected demographic data and relevant characteristics of the training centers. **Results:** The analyzed programs are quite heterogeneous in most of the items evaluated items, and not all of the nationally and internationally suggested quality criteria are universally met. There are significant differences among training centers regarding residents' opportunities to perform relevant surgical procedures in our specialty. **Conclusions:** Coordination and collaboration among program directors are essential to achieve the comprehensive training of specialists with high-quality standards. The use of clinical simulation will also enable adequately expose of residents to procedures that may be less accessible in their hospital practice.

Keywords: Post graduate medical education. Residency program. Obstetrics and gynecology residency.

Correspondencia:

Adriana Doren-Villaseca
E-mail: adrianadoren@gmail.com

Fecha de recepción: 20-04-2024

Fecha de aceptación: 16-08-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.24000049

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):330-338

www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En Chile existe registro en la Superintendencia de Salud de 2702 especialistas en Obstetricia y Ginecología (OBGIN), el 46% de ellos radicados en la Región metropolitana (RM)¹.

La última publicación que presentaba una revisión de los programas de OBGIN de nuestro país fue realizada el año 2004 por Cuello et al.². En ésta se hacía principalmente mención a la necesidad de estandarizar y modernizar la educación a los residentes de nuestra especialidad, en respuesta a los avances tecnológicos y a los cambios demográficos ya visibles hace 20 años.

En el último tiempo tanto el número de centros formadores como el número de cupos para la formación de residentes en OBGIN ha aumentado de manera importante. Actualmente existen en Chile 14 universidades que imparten este programa de especialización: siete en regiones y siete en la RM. El número de residentes a la fecha de esta revisión era de 220, el 66% de éstos en la RM.

En Chile la especialización en OBGIN tiene una duración de tres años, tal como ocurre en otros países de Latinoamérica como Bolivia, Brasil, Uruguay y Venezuela. En cambio, tanto en los países norteamericanos como en Perú, Colombia, Ecuador, Paraguay y Argentina, la duración es de cuatro años.

Existen nuevas tendencias en educación de residentes avaladas por entidades internacionales, lo que hace necesario que en nuestro país los centros formadores cumplan con ciertos estándares de calidad de la formación entregada.

Cabe destacar que estamos en proceso de acreditación de los programas de especialización más nuevos y de reacreditación de los que tenían pendiente este desafío, que se había visto retrasado producto de la pandemia. Actualmente la Comisión Nacional de Acreditación (CNA) es la encargada de llevar a cabo este proceso desde el año 2021³.

A continuación se muestran algunas características de la formación de especialistas en OBGIN en Chile, luego de describir los principales estándares de calidad para los programas de residencia buscados por la CNA y por entidades internacionales.

Método

Se llevó a cabo una encuesta de Google Forms que fue enviada a 18 jefes de programa o encargados de sedes formadoras correspondientes a las 14 universidades que imparten la especialización en OBGIN en nuestro país, incluyendo las cinco sedes de la

Universidad de Chile. Se respondieron 16 de las 18 encuestas (14 universidades, incluyendo tres sedes de la Universidad de Chile). La encuesta fue enviada en septiembre del 2023 y se dio plazo para recibir respuestas hasta octubre del 2023.

Este cuestionario constaba de 47 preguntas, que se formularon para recopilar datos demográficos en relación con los residentes en formación durante dicho periodo, además de buscar responder si los programas cumplen con los estándares de calidad solicitados por la CNA, el Royal College of Physicians and Surgeons of Canada y la Excellence in Residency Accreditation of Canada³⁻⁵.

A continuación se resumen los estándares exigidos por dichas entidades acreditadoras.

Estándares exigidos por entidades acreditadoras

CRITERIOS Y ESTÁNDARES DE CALIDAD PARA LA ACREDITACIÓN DE ESPECIALIDADES MÉDICAS Y ODONTOLÓGICAS 2021 DE LA COMISIÓN NACIONAL DE ACREDITACIÓN³

La CNA es un organismo autónomo cuya función es evaluar, acreditar y promover la calidad de las entidades de educación superior en las carreras y programas que ofrecen. Dentro de las exigencias para acreditación considera las siguientes dimensiones y criterios:

- Docencia y resultados del proceso de formación
 - Criterio 1. **Perfil de egreso y nombre del programa.** Perfil definido, consistente con el plan de estudio de la especialidad, socializado, validado, pertinente, actualizado y alineado con los propósitos de la institución.
 - Criterio 2. **Requisitos de ingreso, estructura curricular, plan de estudios y resultados del proceso formativo.** Cupos definidos y proceso institucionalizado de admisión, con duración y dedicación presencial mínima para el cumplimiento de resultados de aprendizaje y desempeños establecidos.
 - Criterio 3. **Cuerpo académico.** Permanente, constituido por especialistas con experiencia docente, certificados, idóneos para cumplir con el plan de estudios.
- Gestión estratégica y recursos institucionales
 - Criterio 4. **Entorno institucional.** Políticas institucionales que favorecen el desarrollo de programas de especialidad médica, promoviendo la calidad y mejora continua de su quehacer.
 - Criterio 5. **Sistema de organización interna.** Formal y con un reglamento que regula las relaciones

- de los académicos y los estudiantes con el programa y la universidad.
- **Criterio 6. Infraestructura y recursos para el aprendizaje.** Con equipamiento clínico, tecnológico y acceso a campos clínicos para garantizar el perfil de egreso.
- Aseguramiento interno de calidad
- **Criterio 7. Capacidad de autorregulación y mejora continua.** Mecanismos formales de gestión de calidad y autoevaluación que permitan su mejora continua y actualizada.
 - **Criterio 8. Integridad, probidad y ética.** Transparencia de la información y mecanismos que establecen el comportamiento ético y responsable en relación con los propósitos que se ha propuesto alcanzar, disponiendo de mecanismos formales para la resolución de conflictos.
- Vinculación con el medio
- **Criterio 9. Vinculación con el medio nacional e internacional.** Políticas de vinculación con el medio de su institución en sus diferentes ámbitos, tanto a nivel nacional como internacional.
- Investigación, creación y/o innovación
- **Criterio 10. Productividad de académicos permanentes.** Indicadores de productividad científica del cuerpo académico permanente que son pertinentes a la especialidad.
- Debe existir un protocolo de remediación para residentes con dificultades para lograr los niveles de competencias necesarios.
 - Tener acceso a servicios de apoyo para manejo de estrés y otras situaciones de índole emocional.
 - Tanto los docentes como el ambiente educacional deben ser evaluados por parte de los residentes y la jefatura.
 - Debe ofrecerse la oportunidad de investigar y realizar otras actividades académicas, de modo que el centro formador cuente con productividad científica.
 - La supervisión clínica debe ser acorde al nivel de entrenamiento y competencias del residente.
 - La carga asistencial no debe interferir con la programación académica.
 - Debe existir la opción de rotaciones electivas adecuadamente organizadas.
 - El ambiente educacional debe estar libre de intimidación, acoso y abuso.
 - El número de docentes de distintas disciplinas de la especialidad, adecuadamente formados en educación médica, debe ser suficiente y acorde a la cantidad de residentes.
 - El centro formador debe contar con un recambio adecuado de pacientes y acceso a exámenes clínicos, que permitan lograr las competencias necesarias de los residentes, incluyendo atención ambulatoria, de urgencia, hospitalaria y quirúrgica según la especialidad.
 - El material bibliográfico debe estar accesible 24 horas 7 días a la semana, contando además con un espacio físico para estudio y descanso.
 - Se debe facilitar la asistencia a cursos y congresos.
 - El programa debe demostrar que sus residentes lograrán ser, al final de su formación, médicos expertos, comunicadores, colaboradores de trabajo en equipo, administradores de sus centros de trabajo, docentes y profesionales éticos preocupados de la salud de sus pacientes y la comunidad.
 - Los elementos antes mencionados deben evaluarse de manera objetiva y documentada, existiendo retroalimentación en la mitad y al final de cada rotación clínica, y en otras oportunidades de ser necesario.

GENERAL STANDARDS APPLICABLE TO ALL RESIDENCY PROGRAMS DEL ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS OF CANADA⁴ Y GENERAL STANDARD OF ACCREDITATION FOR RESIDENCY PROGRAMS DE LA EXCELLENCE IN RESIDENCY ACCREDITATION OF CANADA⁵

Corresponden a publicaciones de libre acceso redactadas por estas entidades internacionalmente reconocidas por establecer altos estándares de calidad en educación de especialidades médicas. Algunos de sus criterios más relevantes son:

- Presencia de un jefe de programa calificado y de un comité de programa de residencia, que participen en conjunto en la planificación, organización y supervisión del programa. Además, deben seleccionar a nuevos residentes con un proceso de selección transparente. Dicho comité debe reunirse periódicamente y contar con la participación de al menos un delegado de residentes elegido por los médicos en formación.
- Entregar las herramientas para que los residentes logren las competencias definidas en el currículo del programa.

Resultados

Dentro de la información demográfica recopilada en la encuesta se puede observar que el 71% de los médicos en formación en OBGIN corresponde a mujeres y el 23% a extranjeros.

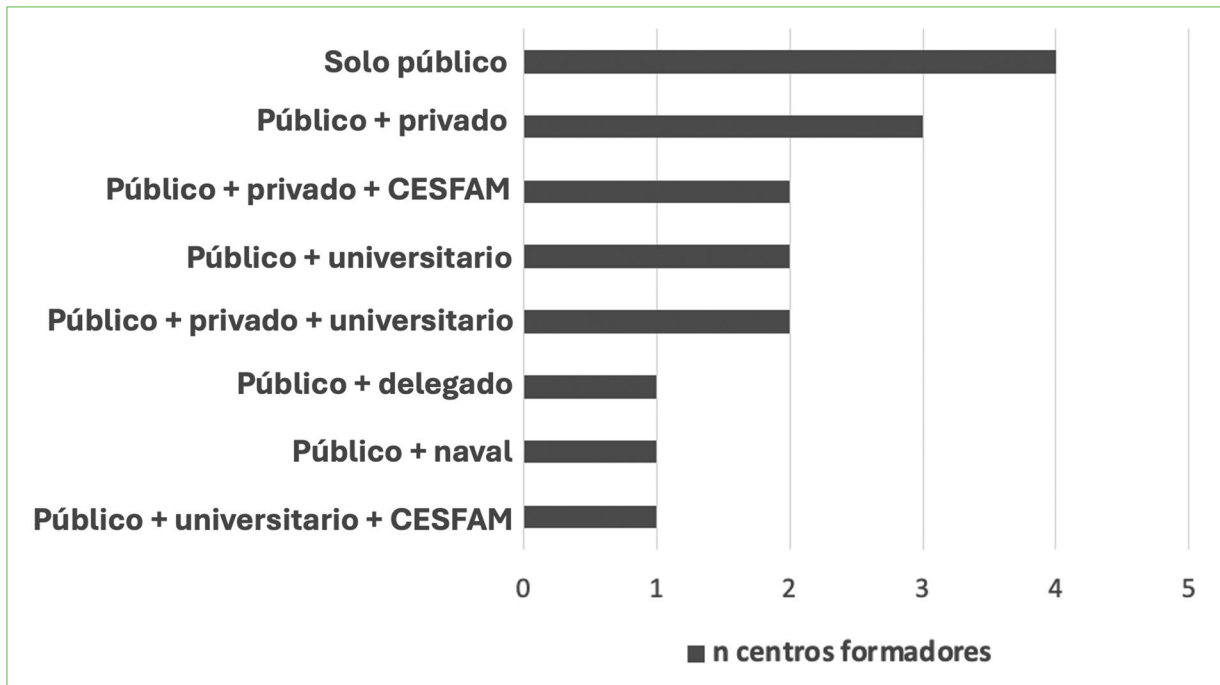


Figura 1. Campos clínicos* de los centros formadores.

*Campo clínico delegado: convenio entre una institución privada y los servicios de salud.

En cuanto a la acreditación de los programas: el 36% de ellos tenían su acreditación vigente, el 36% estaban pendientes de ser reacreditados y el 29% nunca habían sido acreditados.

Únicamente cuatro centros formadores cuentan con solo un campo clínico, correspondiente a hospitales públicos. El resto se muestra en detalle en el gráfico de la [figura 1](#). El 81% de los encargados refiere que sus programas tienen dedicación exclusiva.

La mayoría de los centros formadores cuenta con acceso a rotaciones clínicas de subespecialidades en centros en convenio (87,5%). Trece centros formadores envían a sus becados a rotaciones en otros campos clínicos de infertilidad, seis a rotaciones de oncología ginecológica, tres a uroginecología, tres a patología mamaria y dos a otras no especificadas.

En cuanto al concepto de vinculación, se preguntó acerca de la posibilidad de realizar rotaciones en el extranjero, evidenciando que el 75% de los centros cuenta con esta posibilidad. También se evidenció que solo el 39% presta apoyo económico para cursos y congresos, y el 31% realiza actividades de vinculación con la comunidad como capacitaciones a atención primaria, programas de prevención, participación en actividades vecinales, etc.

Todos los centros cuentan con un comité académico que se reúne periódicamente y en el 81% el residente

jefe de becados participa de estas reuniones. Este último es elegido por sus compañeros en el 81% de los casos, y por el comité académico o jefe de programa en el resto.

Con respecto a la planta académica, solo el 44% de los centros exige a sus docentes alguna formación formal en docencia, y el 56% realiza una evaluación periódica de los docentes por parte de los residentes.

Cuando alguno de los residentes presenta dificultades desde el punto de vista académico o actitudinal, la mitad de los centros formadores cuenta con un protocolo de remediación o acompañamiento para su apoyo. Si algún médico en formación presenta necesidad de apoyo en salud mental, el 81% cuenta con acceso expedito a profesionales de esta área.

Con respecto a la promoción de la investigación, la gran mayoría de los jefes de formación informa que es una exigencia para la titulación de los residentes la aprobación de un curso de investigación (94%) y la mitad tiene como requisito realizar un trabajo de investigación publicado o no para concluir su programa. Por otra parte, el 81% cuenta con un curso obligatorio relacionado con la ética.

El 50% de los encargados respondió que se hace un seguimiento de sus egresados luego de su titulación. Y de esta manera, el 63% puede informar que, de las

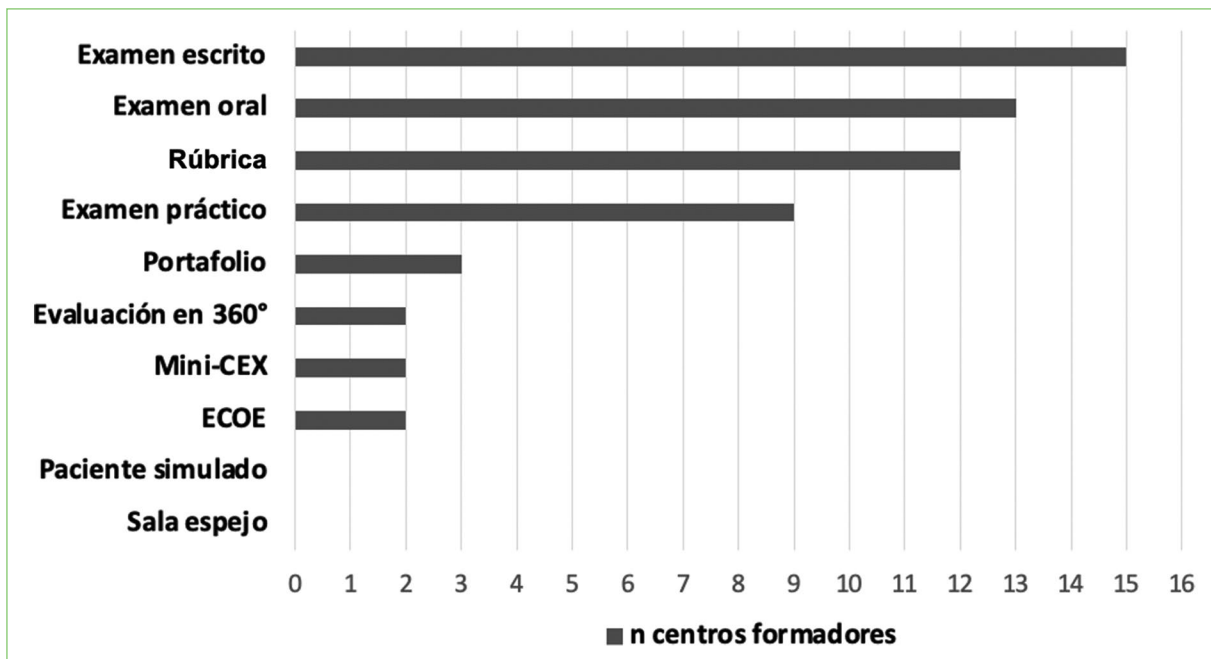


Figura 2. Métodos de evaluación utilizados*.

*Rúbrica: *check list* de competencias observadas por un tutor; ECOE (examen clínico objetivo estructurado): serie de estaciones de evaluación de situaciones clínicas simuladas; Portafolio: registro de procedimientos; Evaluación en 360°: estudiante recibe información de su desempeño por parte de distintos estamentos con los que interactúa durante su práctica clínica (médicos, personal de enfermería, técnicos paramédicos, etc.); Mini-CEX (*Mini clinical evaluation exercise*): evaluación de 5 a 10 minutos de la interacción entre estudiante y un paciente real.

últimas tres generaciones, uno o más de sus egresados está realizando una subespecialidad.

En cuanto a los métodos de evaluación, la **figura 2** muestra un gráfico que muestra el número de programas que utiliza cada uno de los distintos formatos actualmente sugeridos⁶.

En el 62% de los programas se exige el registro de los procedimientos quirúrgicos realizados por los residentes durante su formación. En relación con el uso de simulación para práctica quirúrgica, el 75% de los estudiantes debe realizar un curso formal de simulación en cirugía ginecológica y el 50% tiene acceso a simulación para práctica obstétrica.

Dado que no todos los centros formadores exigen un registro de los procedimientos, se preguntó acerca del número estimativo de los que consideramos las cirugías más relevantes en nuestra especialidad. Para esto presentamos alternativas con rangos numéricos de cuántos procedimientos realizan los residentes como primer cirujano de manera aproximada durante toda su formación. Esto considerando las últimas tres generaciones egresadas. Los resultados obtenidos se muestran en los gráficos de la **figura 3**.

En la **figura 4** se grafican las respuestas de los encargados de programa al pedir elegir entre distintas alternativas las tres situaciones que creían que más se vieron afectadas en la formación de sus residentes durante la pandemia.

Finalmente, se pidió seleccionar entre distintas opciones todas las áreas que debían ser potenciadas en sus programas (**Fig. 5**).

Ante la pregunta abierta de describir en una frase cuáles eran las principales fortalezas de sus programas, las respuestas fueron muy variadas. Algunos destacaron la práctica quirúrgica; y otros elementos relacionados a sus campos clínicos. También se vieron algunas respuestas vinculadas a la relación entre becados y docentes.

Discusión

En este estudio, si bien algunos datos pueden ser considerados subjetivos al corresponder a opiniones o estimaciones de los encargados de centros formadores, el método utilizado nos ha permitido realizar una instancia inicial de análisis actualizado de nuestros programas nacionales de OBGIN.

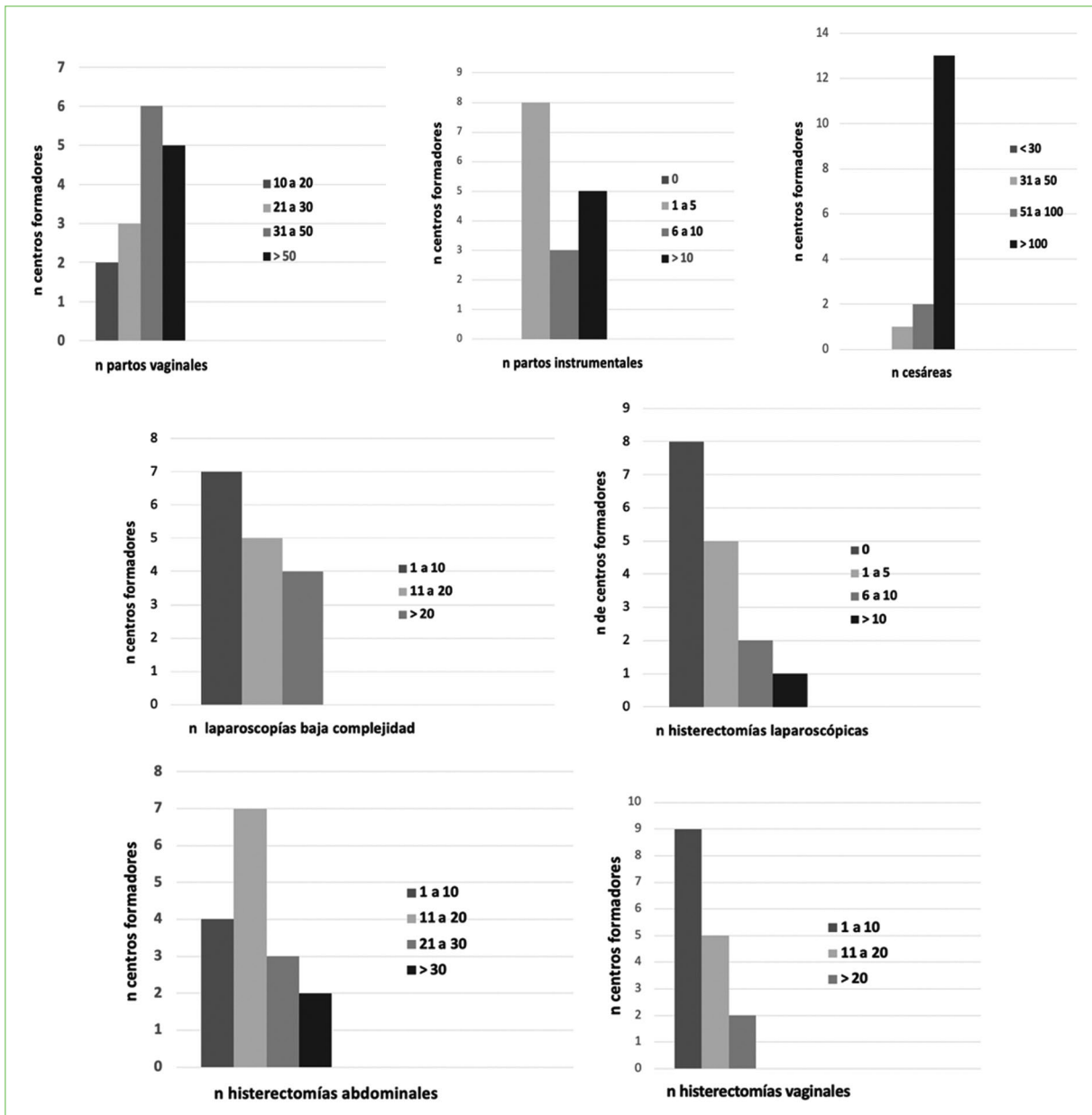


Figura 3. Estimación de la práctica quirúrgica durante toda la formación como primer cirujano en las tres últimas generaciones.

Es interesante destacar que más de 2/3 de nuestros residentes son mujeres, similar a los números reportados en países norteamericanos. Por ejemplo, en Canadá el año 2021 se reportó que el 85% de los médicos especializándose en OBGIN eran mujeres⁷. En nuestro país la única publicación que hace referencia a este tema es el trabajo de Cuello et al.², donde se informó que, en el año 2004, cinco de 12 residentes de OBGIN en la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC) eran mujeres.

Al desglosar las distintas características específicas de cada centro formador reportadas en este estudio, podemos darnos cuenta de que éstos son bastante heterogéneos entre sí. También podemos observar, que, si bien bastantes de los criterios exigidos por la CNA y/o sugeridos por las entidades canadienses citadas se cumplen en varios de los programas, esto no es homogéneo. Ello nos hace preguntarnos si debiesen existir más instancias colaborativas donde los jefes de programa convengamos cómo lograr estandarizar

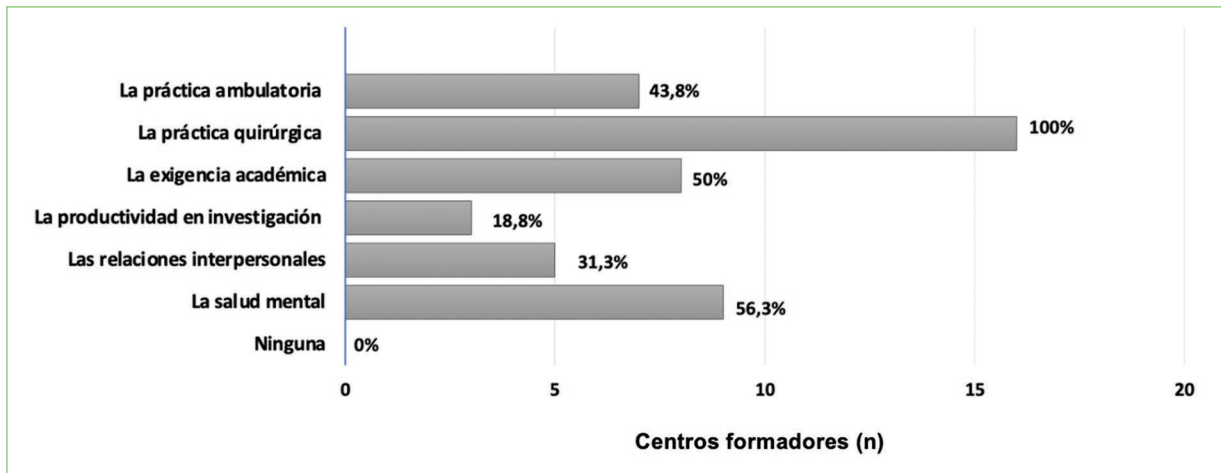


Figura 4. Las tres áreas más afectadas en la formación durante la pandemia.

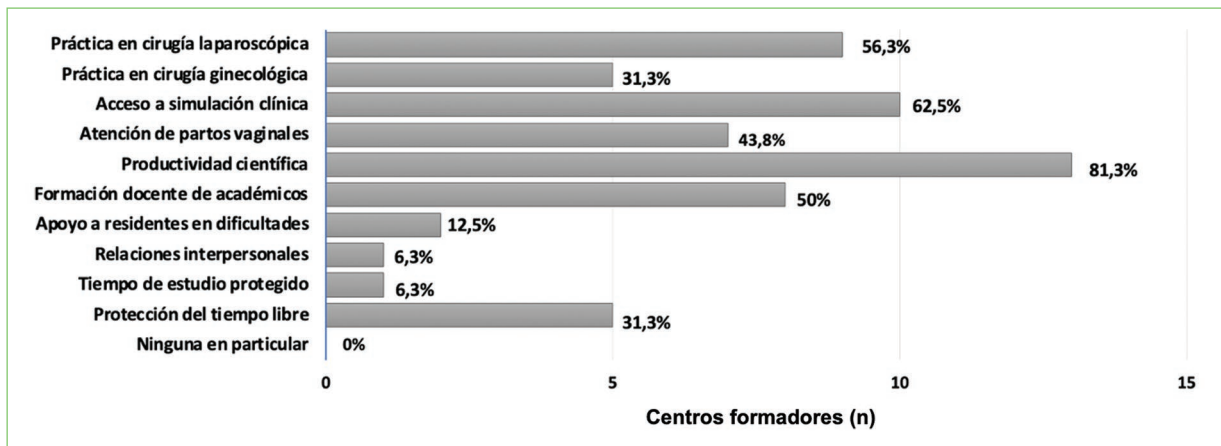


Figura 5. Áreas que requieren ser potenciadas en los programas.

nuestras formaciones cumpliendo los estándares nacionales e internacionales. El combinar esfuerzos y trabajar en conjunto para suplir los déficits de unos programas con las fortalezas de otros, no solo ayudaría a los que requieren acreditarse o reacreditarse a cumplir las exigencias requeridas, sino que nos permitirá formar los mejores ginecólogos-obstetras para cubrir las demandas en salud de la población ginecológica de manera integral.

Al ser OBGIN una especialidad médico-quirúrgica es esencial comparar el número de procedimientos que realizan nuestros residentes con el de otros países. En la tabla 1 se muestra el número mínimo de procedimientos exigidos para los programas de OBGIN en EE.UU. y en Zambia⁸. En la tabla 2 se reporta el número de procedimientos logrados por los residentes de un

programa estadounidense al término de sus cuatro años de especialización⁸. Analizando estos datos, queda claro que tanto las exigencias como el número de procedimientos logrados en estos dos países con distinto nivel de desarrollo son dispares; probablemente esto está relacionado con las características poblacionales de cada uno. Dicho estudio también nos hace objetivar dos puntos en relación con nuestros programas nacionales: por un lado, en Chile no contamos con un registro nacional del número de procedimientos realizados por nuestros residentes ni tampoco con una exigencia mínima nacional de cirugías que realizar; en segundo lugar, nuestros centros formadores parecen no estar logrando el número estándar de algunos procedimientos relevantes para nuestra especialidad estipulados tanto por países desarrollados como no desarrollados.

Tabla 1. Número mínimo de procedimientos exigidos a nivel nacional por los programas de especialización en obstetricia y ginecología en EE.UU. y Zambia al finalizar el programa

Procedimiento	EE.UU	Zambia
Partos vaginales	200	210
Cesáreas	145	400
Histerectomías abdominales	15	35
Histerectomías vaginales	15	5
Histerectomías laparoscópicas	15	-
Procedimientos laparoscópicos	60	-
Histeroscopias	40	-

Adaptada de Hicks et al., 2022⁸.

Tabla 2. Número de procedimientos promedio logrado al finalizar el cuarto año de residencia en un programa estadounidense

Procedimientos	n
Partos vaginales	258
Cesáreas	151
Histerectomías abdominales	30
Histerectomías vaginales	17
Histerectomías laparoscópicas	38
Procedimientos laparoscópicos	82
Histeroscopias	87

Adaptada de Hicks et al., 2022⁸.

Teniendo en cuenta esto último, nuevamente se demuestra la necesidad de trabajar de manera conjunta en realizar ajustes a nuestros programas y crear registros nacionales de procedimientos de nuestros residentes, de modo que en el futuro podamos plantear criterios mínimos quirúrgicos adaptados a nuestra realidad como país. Tampoco debemos olvidar la relevancia de la simulación, sobre todo cuando nuestros campos clínicos quizás no dan la opción de realizar el número adecuado de procedimientos en pacientes reales.

Por otra parte, tenemos que plantear la interrogante de si para que nuestros residentes cumplan las competencias tanto quirúrgicas como no quirúrgicas requeridas para su formación óptima sería necesario aumentar a cuatro años la especialización en OBGIN en Chile, como ocurre en otros países mencionados.

Agradecimientos

La autora agradece a los doctores Daniela Cisternas (jefa de Programa de Universidad de Chile), Jonathan Cerna (encargado Sede Sur U de Chile), Ariel Storka (encargado Sede Oriente U de Chile), Omar Nazzal (director Sede Centro U de Chile), Elisa Orlandini (jefa de programa Pontificia Universidad Católica de Chile), Carlos Barrera (director de programa Universidad Andrés Bello), Francisco Bueno (director de Programa Universidad de Antofagasta), Felipe Nuñez (jefe de programa Universidad de Valparaíso), Margot Acuña (coordinadora de Especialidades Médicas Universidad de la Frontera), Juan Raúl Escalona (director de programa Universidad de Concepción), Raimundo Avilés (jefe de programa Universidad Finis Terrae), Patricio Vásquez (director de departamento Universidad de Santiago de Chile), Syndy Vogt (directora de programa Universidad Austral), Rafael Jensen (coordinador de programa Universidad de Los Andes), Enrique Gómez (jefe de postítulo Universidad Católica del Norte) y Bernardita Walker (directora de programa Universidad del Desarrollo).

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, la autora ha reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. La autora declara que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyenda.

Bibliografía

1. Superintendencia de Salud de Chile. Información del 2023 entregada a autora vía correo electrónico. Marzo 2024.
2. Cuello M, Oyarzún E, Wild R. Perfil actual y requisitos para un programa de especialización en obstetricia y ginecología en el nuevo milenio en Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69(2):136-48.
3. Comisión Nacional de Acreditación. Criterios y Estándares de Calidad para la Acreditación de Especialidades Médicas y Odontológicas, de la Comisión Nacional de Acreditación. [Internet]. Chile: BCN; última versión 11 may 2023. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?i=1165786>
4. General Standards Applicable to All Residency Programs. B Standards [Internet]. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; enero de 2011 [actualización julio 2012]. Disponible en: https://www.schulich.uwo.ca/medicine/postgraduate/future_learners/docs/Accreditation/accreditation_blue_book_b_standards_e.pdf
5. General Standards of Accreditation for Residency Programs Version 2.0 [Internet]. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada [actualización julio 2020]. Disponible en: <https://www.royalcollege.ca/content/dam/documents/accreditation/competence-by-design/non-resource-documents/canera/general-standards-accreditation-for-residency-programs-e.html>
6. Shumway JM, Harden RM. AMEE Guide No. 25: The assessment of learning outcomes for the competent and reflective physician. *Medical Teacher.* 2003;25(6):569-84.
7. Sabbah G, Tsai D, Sheffler P, Nahas S, Stuparich M, Behbehani B. Bridging the gap: how gender representation in OBGYN residency programs compares to other specialties. *AJOG.* 2022; 226(3):S1331.
8. Hicks MM, Chanda K, Mwanahamuntu M, Jones MB, Mattison AR, Pfaendler KS, et al. Comparison of a U.S. and Zambian Ob/Gyn Residency Training Programme. *ecancer.* 2022;16:1468.

Menstrual migraine and pathophysiology: estrogens and other factors

Migraña menstrual y fisiopatología: estrógenos y otros factores

José Núñez-Troconis 

Department of Obstetrics and Gynaecology, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Abstract

Migraine is a common disabling brain disorder. Its pathophysiology is now being better understood. It was considered a disorder of blood vessels; new pieces of evidence have led to the conclusion that migraine represents a high interaction between the peripheral and central nervous systems, with the trigeminovascular system and the cerebral cortex among the main players. Menstrual migraine (MM) is a condition in females, where headaches are linked with menstruation. Hormonal fluctuations could have a key role in migraine pathogenesis, as several women experience that their migraine attacks correlate with their menstrual cycle. Estrogen withdrawal appears to have a significant role in migraine associated with menstrual cycles, even though its pathophysiology is not well known. This article highlights some portions of what is known about the pathophysiology of MM and aims to provide a better understanding of MM in women with this condition.

Keywords: Headache. Migraine disorders. Menstrual migraine. Pathophysiology. Estrogen.

Resumen

La migraña es un trastorno cerebral incapacitante común. Actualmente se comprende mejor su fisiopatología. Fue considerada como un trastorno de los vasos sanguíneos; nuevas evidencias han llevado a la conclusión de que la migraña representa una alta interacción entre los sistemas nerviosos periférico y central, con el sistema trigeminovascular y la corteza cerebral entre los principales actores. La migraña menstrual (MM) es una afección femenina en la que los dolores de cabeza están relacionados con la menstruación. Las fluctuaciones hormonales podrían tener un papel clave en la patogénesis de la migraña, ya que varias mujeres experimentan que sus ataques de migraña se correlacionan con su ciclo menstrual. La abstinencia o deprivación de estrógenos parece tener un papel importante en la migraña asociada con los ciclos menstruales, aunque su fisiopatología no se conoce bien. Este artículo destaca algunas partes de lo que se sabe sobre la fisiopatología de la MM y tiene como objetivo proporcionar una mejor comprensión de la migraña menstrual en mujeres con esta afección.

Palabras Claves: Dolor de cabeza. Desordenes migrañosos. Migraña menstrual. Fisiopatología. Estrógenos.

Correspondence:

José Núñez-Troconis
E-mail: jtnunezt@gmail.com

Date of reception: 15-02-2024

Date of acceptance: 22-05-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.24000022

Available online: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):339-346

www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Headache disorders are among the most prevalent disorders worldwide¹ but the recognition of their importance for public health has come only since 2000. This delay has occurred in part because headaches are not fatal and do not result in permanent or objective disability, and in part, because headaches are experienced by most people from time to time, which has hindered the realization that headache disorders are debilitating for a relatively large minority of the people who are affected². However, this has changed since 90's slowly but gathering pace³.

Migraine is the most extensively studied headache disorder. However, due to the high cost of conducting large studies, due to obstacles in the way of access to the general population, and because headache is considered a low priority in regions where communicable diseases may pose a greater threat to public health, definitive epidemiological data for most developing countries are lacking across all headache types³.

Important epidemiological papers^{3,4} and a revised headache classification⁵ have produced clear evidence of the public health importance of headache disorders and their impact on people and society.

The International Headache Society reviewed headache disorders and published the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), with being migraine the number first mentioned⁵. Migraine was added to the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2000² and was ranked as the 19th cause of disability globally⁶.

Migraine is a common, chronic, incapacitating neurovascular disorder, characterized by attacks of severe headache, autonomic nervous system dysfunction, and in some patients, an aura involving neurologic symptoms⁷. Migraine is characterized by episodes of head pain that is often throbbing and frequently unilateral and may be severe; in migraine without aura (MO) (previously known as common migraine); attacks are usually associated with nausea, vomiting, or sensitivity to light, sound, or movement⁵. The attacks typically last 4-72 h⁵. A combination of features is required for the diagnosis, but not all features are present in every attack or every patient. Migraine is classified: (1) without aura and (2) with aura⁵.

MO was known as common migraine and hemicrania simplex, previously. According to the 3rd edition of the ICHD⁵, MO is described as a: recurrent headache disorder manifesting in attacks lasting 4-72 h; typical characteristics of the headache are unilateral location,

pulsating quality, moderate or severe intensity, aggravation by routine physical activity, and association with nausea and/or photophobia and phonophobia.

Migraine with aura (MA) was known previously as classic or classical migraine; ophthalmic, hemiparesthetic, hemiplegic, or aphasic migraine; migraine accompagnée and complicated migraine. This migraine is described as a recurrent attack, lasting minutes, unilateral fully reversible visual, sensory, or other central nervous system (CNS) symptoms that usually develop gradually, followed by headache, and associated migraine symptoms^{2,5}.

It is generally believed that migraine headache depends on the activation and sensitization of the trigeminovascular pain pathway^{8,9} and that cortical spreading depression (CSD) is the neurophysiological correlate of migraine aura^{8,10}. CSD can be induced in animals by focal stimulation of the cerebral cortex and consists of a slowly propagating (2-6 mm/min) wave of strong neuronal and glial depolarization⁸; however, the mechanisms of initiation and propagation of CSD remain unclear^{8,10}. The mechanisms of the primary brain dysfunction(s) leading to the onset of a migraine attack, CSD susceptibility, and episodic activation of the trigeminovascular pain pathway remain largely unknown and the major open issue in the neurobiology of migraine⁸.

Other important questions are about the mechanisms of initiation, continuation, and termination of migraine pain. Migraine is a complex genetic disorder with heritability estimates as high as 50% and with a likely polygenic multifactorial inheritance; in other words, migraine is in essence a familial episodic disorder¹¹⁻¹³. The complexity of the disease, which depends on the interplay of multiple genes and gene-environment interactions, has hampered the identification of common susceptibility variants^{11,12}.

The objective of this narrative review article is to review and analyze menstrual migraine (MM) and how estrogens (Es) and other factors affect MM.

Material and methods

The present narrative review was conducted to investigate and analyze recent and relevant studies about MM. Studies published in the English and Spanish languages were included in the review. Following the PRISMA guidelines, we identified published studies through a systematic and electronic review of the literature searches of PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, and Embase, Web of Knowledge, DOAJ, Google

Scholar for original articles written in the English language, and Scielo, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc, and Google Scholar for original articles written in the Spanish language. The searches included the keywords (Mesh): headache, migraine, MM, and the following search terms: (“headache,” AND “migraine” AND “menstrual migraine OR etiology OR pathophysiology OR diagnosis OR treatment”).

Selection criteria included randomized clinical trials, observational trials, open-label non-randomized trials, and reviews. Publications from 1970 to April 2023 were reviewed and analyzed. The author evaluated the electronic search and eligibility of the studies.

MM

According to Speroff¹³, menstrual headaches include all headaches that are temporally related to menses, beginning before or during menstruation. However, MacGregor¹⁴⁻¹⁶ proposes that MM be defined as attacks of MO that occurs regularly on day 1 of menstruation ± 2 days and at no other time.

More than 50% of women with migraine report an association between migraine and menstruation¹⁷. For most women with menstrual attacks, migraine also occurs at other times of the month⁵. Fewer than 10% of women report migraine exclusively with menstruation and at no other time of the month^{5,17,18}.

The incidence of migraine headaches increases significantly between the ages of 15 and 19 years, peaks in women in their late 30s to early 40s, and falls after menopause¹⁹. Up to 70% of women with migraine, headaches observe an association with menses; 7-25% have pure MM (PMM)¹⁷. Compared with headaches that occur at other times of the month, MM usually is more resistant to treatment, generally not associated with aura, of longer duration, and associated with more functional disability^{15,20}.

In the Appendix of the ICHD-3⁵ are shown the MM diagnostic criteria:

MO

PURE MENSTRUAL MO (PMMO)

It presents in a menstruating woman and occurs exclusively on Day 1 ± 2 (i.e., days $-2 - +3$) of menstruation in at least two out of three menstrual cycles and at no other times of the cycle. Note: menstruation is considered endometrial bleeding resulting either from the normal menstrual cycle or from the withdrawal

of exogenous progestogens, as in the use of combined oral contraceptives or cyclical hormone replacement therapy (HRT). The 1st day of menstruation is day 1 and the preceding day is day 1; there is no day 0.

MENSTRUAL-RELATED MO (MRMO)

It presents in a menstruating woman and occurs exclusively on day 1 ± 2 (i.e., days $-2 - +3$) of menstruation in at least two out of three menstrual cycles and additionally at other times of the cycle.

NON-MENSTRUAL MO (NMMO)

It presents in a menstruating woman and does not fulfill criterion B of PMMO and MRMO. It occurs at other times of the cycle.

MA

PURE MENSTRUAL MA (PMMA)

It presents in a menstruating woman and occurs exclusively on day 1 ± 2 (i.e., days $-2 - +3$) of menstruation in at least two out of three menstrual cycles and additionally at other times of the cycle.

MENSTRUAL-RELATED MA (MRMA)

It presents in a menstruating woman and occurs exclusively on day 1 ± 2 (i.e., days $-2 - +3$) of menstruation in at least two out of three menstrual cycles and additionally at other times of the cycle.

NON-MENSTRUAL MA (NMMA)

It presents in a menstruating woman and does not fulfill criterion B⁵ of PMMA and MRMA.

Most MM attacks are without aura even in women who have attacks with aura at other times of the cycle^{5,18}. The mechanisms of migraine may be different when the endometrial bleeding results from the normal menstrual cycle and when the bleeding is due to the withdrawal of exogenous progestogens as occurs with combined oral contraception and cyclical HRT. Therefore, management strategies may also differ for these subpopulations.

Menstrual attack

The migraine attacks that occur at the time of menstruation are more severe and disabling, last longer,

and are less responsive to symptomatic medication^{17,18}. Studies show that compared to migraine at other times of the cycle, migraine attacks in the 2 days before menstruation were 2.1 times more likely to be severe and those occurring on the first 3 days of bleeding were 3.4 times more likely to be severe and almost 5 times more likely to be accompanied by vomiting¹⁵.

Women with migraine attacks are referred to tertiary care centers: pre-menstrual (Days -2 and -1), menstrual (Days +1 and +2), and late menstrual (Days +3 - +7) attacks lasted longer than attacks at other times of the cycle¹⁶. Pre-menstrual and menstrual attacks were also less responsive to acute treatment than attacks at other times of the cycle. Recent research by the World Health Organization has established migraine as a leading cause of years of life lived with a disabling condition: ranked 12th for women compared to nineteenth for men²⁰. Lipton et al.²¹ in 85% of 389 people with migraine reported substantial reductions in their ability to do household work and chores, 45% missed family social and leisure activities, and 32% avoided making plans for fear of cancellation due to headaches. Work-related disability is more often reported for pre-menstrual or MMs than for non-menstrual attacks ($p = 0.006$)²². Similarly, time spent at < 50% productivity is greater for menstrual than non-menstrual attacks ($p = 0.01$)²³. Disability does not only affect the individual but also extends to the family and work environment. In one study, MacGregor et al.¹⁷ found that living with or being related to a migraineur decreased non-migraineurs' ability to participate in home/family life (moderate/great impact, 49%) and social/leisure activities (moderate/great impact, 47%).

According to a Danish epidemiological survey²⁴, more than 90% of women with migraine have one or fewer MO attacks per month. Some of those with MM will have one MO attack per month, while most patients with menstrual-related migraine (MRM) have more than one MO attack per month. Thus, the MO attack frequency is much higher in most women with PMM or MRM than in those with NMMO. Although this does not imply whether menstrual and NMMO attacks are different, only this indicates that those with menstrual MO are likely to have a higher disease impact than most women with NMMO²³.

Two studies from the general population suggest that the pain intensity is higher in menstrual than NMMO²⁵; Macgregor and Hackshaw¹⁵ and Dowson et al.²² reported that the associated symptoms such as nausea and vomiting are more frequent in women with MM

attacks than in women with non-MM attacks. Regarding the attack duration, Stewart et al.²⁵ suggest that attacks of MM and non-MM have similar duration; however, the other studies suggest that attacks of MM are longer than attacks of non-MM^{16,26}.

The prevalence of migraine is relatively high during perimenopause, especially in women with a history of MM²⁷. In the Women's Health Study, 11% of more than 17,000 post-menopausal female health professionals reported migraine; current users of hormone therapy were more often affected than never users (OR = 1.42; 95% CI = 1.24-1.62), and prevalence correlated with the dose of E therapy²⁸.

Pathophysiology

The traditional "vascular theory," that migraine and cluster headaches result from vasodilation and the preceding aura from vasoconstriction is no longer considered accepted²⁹. Instead, vasodilation is probably an epiphenomenon that results from instability in central neurovascular control. Actual concepts of the pathophysiology of migraine centers are related to the trigeminovascular system. The large cerebral vessels, those of the pia and dura mater, and the large venous sinuses are innervated by sensory afferents originating from the trigeminal ganglion (TG) and upper cervical dorsal roots²⁹. The two converge at the trigeminal nucleus caudalis, explaining the distribution of migraine pain, which typically involves the front and back of the head and upper neck. When the TG is stimulated, vasoactive neuropeptides (substance P [SP], calcitonin gene-related peptide [CGRP], and neurokinin) are released causing neurogenic inflammation, which results in vasodilation, extravasation of plasma proteins, and pain. In turn, neurogenic inflammation may cause sensitization, describing a process in which neuronal response thresholds decrease, the magnitude of response increases, and receptive fields expand²⁹. The sensitization phenomenon helps to explain some of the clinical symptoms of migraine, which include a worsening with coughing or bending, hyperalgesia (increased sensitivity to painful stimuli), and allodynia (pain caused by normally non-painful stimuli). The classical aura associated with migraine headaches (visual or auditory symptoms, nausea or vomiting, and paresthesias) is attributed to "cortical spreading depression," describing a self-propagating wave of neuronal and glial depolarization that spreads across the cerebral cortex²⁹. MO may involve areas of the brain where depolarization is not consciously perceived²⁹.

E and progesterone (P) are the main hormones that have been investigated concerning migraine. Studies comparing levels of these hormones in women with MM versus controls have not found any convincing differences. Research has focused on the withdrawal of E and P as happens during the luteal phase of the menstrual cycle and the hormone-free interval of combined hormonal contraception. Since women with migraine using combined hormonal contraceptives still experience migraine during the hormone-free interval, it would seem that ovulation is not a prerequisite for menstrual attacks¹⁵.

The association between changes in the clinical course of migraine headaches and reproductive phases, such as menarche, pregnancy, and menopause, suggests that ovarian steroid hormones are involved in their pathophysiology. Migraine appears to be associated with declining hormone levels, as occurs at the end of the normal menstrual cycle, postpartum, and during scheduled pill-free weeks in women using oral contraceptives³⁰. Biochemical and genetic evidence suggests that MM is triggered primarily by declining E levels. E has several actions within the CNS. Its effects on the serotonergic neurotransmitter system, in particular, may explain its association with migraine³¹. In women, serotonergic tone correlates with E levels when E levels decline, serotonin concentrations also fall, due both to a decrease in production and to an increase in clearance^{13,32}. E also may modulate the balance between excitatory and inhibitory neurotransmission through its effects on other chemical mediators, such as nitric oxide, magnesium, or prostaglandins³².

Role of Es and E receptors (ERs)

The first evidence of the association between Es and migraine is back to 1972 when Somerville³⁰ demonstrated that the intramuscular injection of estradiol (E₂) valerate shortly before menstruation retarded the onset of MM in women who suffer migraine. Following a period of priming with exogenous Es, a threshold of circulating E₂ levels (45-50 pg/mL), and below these levels migraines were triggered³⁰. The existence of an estrogenic threshold was subsequently confirmed by studying postmenopausal women taking HRT following the intramuscular injection of E₂³³. These findings implied that migraine attacks associated with menstruation could be due to an E withdrawal effect^{5,31,34}. Besides, the link between a drop in E and migraine onset after prior E exposure, probably it seems that physiologic E fluctuations also play a role in migraine pathogenesis³⁴.

A specific neuroendocrine vulnerability in female migraineurs was evident when the rate of Es declines in the late luteal phase of patients was compared with that of healthy controls¹⁴. However, no differences in the peak level of E or mean daily levels during ovulatory cycles were demonstrated when female patients with migraine were compared with healthy female patients.

Es reach the CNS passively diffusing through the blood-brain barrier, but they are also locally synthesized from cholesterol or converted from aromatizable precursors by the brain enzyme aromatase, acting as neurosteroids³⁵. Es achieve physiological effects through the activation of various E receptors (ERs), including three known forms: ER α , ER β , and the more recently identified G protein-coupled ER-1 (GPER/GPR30)³⁵.

Animal studies have revealed that numerous brain areas are involved in migraine pathophysiology and pain processing express all three ERs³⁶. ER β is also expressed in the ventral striatum of the limbic system, pontine nuclei, and the periaqueductal gray region³⁶. ER β is mainly present in the hippocampus and locus coeruleus³⁶. GPER is found in the amygdala, hippocampus, pontine nuclei, and trigeminal nucleus caudalis³⁶. Both ER α and ER β are expressed in the cerebral cortex, suggesting that Es could modulate pain perception at the highest cognitive level and influence pain sensitivity through descending pathways³⁶. These ERs have also been found in the smooth muscle cells and endothelial cells of cerebral arteries³⁶. Likewise, both the TG, a cluster of sensory neurons that innervate dura mater and cranial vasculature, and the dorsal horn of the spinal cord, the first relay point in the trigeminal transmission of painful stimuli from the periphery, express all three ERs³⁶.

Es and neurotransmitter systems

Es can modulate the activity of several neurotransmitter systems involved in the pathophysiology of migraine and the pain network pathways³⁷. The effect on these systems varies according to E concentrations, synergistic or antagonistic interactions with other neurosteroids, acute or chronic exposure, and the different expression of receptor subtypes in specific brain areas and nervous cells³¹. The serotonergic system is enhanced by Es and has a protective role in migraine attacks³⁷. The gamma-aminobutyric acid (GABA) system, the major inhibitory neurotransmitter system in the CNS, is strongly modulated by Es that increase glutamic acid decarboxylase levels, GABA release, and the density of GABA receptors³⁸. Both P and its

metabolite allopregnanolone enhance GABAergic activity, thus promoting an antinociceptive action³⁹. Another important neuroendocrine target of Es is the opioid system, which is highly relevant to several types of headaches⁴⁰. Es modulate the opioid system through an increased synthesis of the opioid receptor ligand enkephalin, an enhanced binding affinity to opioid receptors, and an alteration of opioid receptor interaction with ion channels³¹. It has been reported⁴¹ that low E and low P levels were associated with a reduced activation of the opioid system, thus resulting in an enhanced susceptibility to pain during the late luteal phase. In addition, high E levels promote the expression of other antinociceptive molecules, such as neuropeptide Y, prolactin, vasopressin, ghrelin, and galanin, which contribute to the complex influence of Es on migraine etiology^{41,42}.

Es and oxytocin (OT)

OT is a neuropeptide produced in the hypothalamus and released either in the brain through neuronal projections or in the peripheral circulation through the posterior pituitary gland. OT has widespread effects within the CNS, regulates mood and behavior, and plays a role in pain suppression including migraine prevention⁴³. When E levels are increased, OT is also high and during the menstrual cycle, fluctuations in the plasma levels of OT reflect those of Es⁴⁴. The hypothalamic OT production is increased especially through ER β , and Es upregulates the expression of OT receptors through genomic and non-genomic responses mediated by both ER α and ER β in many brain areas, including the TG^{43,44}.

Es, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and neuroinflammation

The CGRP is a sensory neuropeptide with a role in peripheral and central pain mechanisms including those leading to migraine⁴⁵ and has vasoactive properties leading to meningeal irritation and neurogenic inflammation. When it is released by axons of primary afferent nociceptive neurons of trigeminal nerves, CGRP induces plasma extravasation, vasodilation, and the degranulation of meningeal mast cells⁴⁵. Circulating CGRP levels are elevated in migraineurs and the reproductive hormones influence the release of CGRP^{36,45}. ERs are expressed in the same brain areas, including the TG, as CGRP receptors, thus indicating that Es can be involved in the modulation of

CGRP signaling in the pathophysiology of migraine⁴⁵. However, the data about the association between Es and CGRP are controversial. SP is another vasoactive neuropeptide released from trigeminal nociceptive nerve fibers on cranial meninges, thus contributing to the neurogenic inflammation process underlying migraine pain⁴⁶. Moreover, Cetinkaya et al.⁴⁶ observed that Es decreased SP release from TG without altering SP release from meningeal trigeminal nerve terminals. This evidence suggested that Es might exhibit different effects on SP release depending on the nervous structures involved⁴⁶. In summary, CGRP and SP are biomarkers of neuroinflammation involved in the pathophysiology of migraine; Es modulate CGRP and SP release through inhibitory effects; thus, they have a protective role against neurogenic inflammation⁴⁶. Moreover, Es antagonize the inducing effect of P on CGRP and SP release, suggesting that a combination of Es and P may stabilize CGRP and SP release from pain-related structures⁴⁶. Es are also able to modulate the neuronal inflammatory response by interfering with nuclear factor-kappa B (NF- κ B) (18). NF- κ B is a transcription factor that mediates the expression of several inflammatory genes, including proinflammatory cytokines such as the tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and other chemokines⁴⁶. On one hand, it was observed that female migraineurs have increased levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-8) during both the migraine attack and the migraine-free period⁴⁷. On the other hand, *in vitro* experiments revealed that the activation of ER β could decrease NF- κ B signaling, thus reducing circulating inflammatory molecules⁴⁷. Furthermore, Es seem to be protective against prostaglandins-induced inflammation because the E-mediated lowering of the NF- κ B pathway diminishes the production of cyclooxygenase. Conversely, E withdrawal might increase the susceptibility to prostaglandins, which were able to facilitate neuroinflammation through the enhanced release of neuropeptides including CGRP, SP, and neurokinin. It seems that Es alone are not capable of having any direct anti-migraine effects, but they act throughout migraine circuitries influencing the balance of pro- and anti-migraine factors to increase the threshold and then suppress the initiation of head pain, especially in the TG. In the presence of Es, a suppression of the trigeminal pathway occurs reducing migraine vulnerability, whereas in the absence of Es, the opposite occurs with a lower threshold for migraine attacks^{30,47}.

Other mechanisms

Other differences reported in MM include changes in aldosterone levels, intracellular magnesium, and platelet homeostasis⁴⁸. Prostaglandins (Ps) have also been implicated in MM. In particular, the entry of Ps into the systemic circulation can trigger throbbing headaches, nausea, and vomiting⁴⁹. When an excessive amount of Ps gains entrance to the circulation, other systemic symptoms occur that are characteristically associated with menorrhagia and/or dysmenorrhea such as headache and nausea. Plasma taken during the premenstrual phase from women with dysmenorrhea and re-infused postmenstruation into the same women resulted in premenstrual symptoms, including headache. Prostaglandins may have a specific role in migraine associated with dysmenorrhea and/or menorrhagia. In support of this, Ps inhibitors are effective for the prevention of menstrual attacks of migraine^{49,50}.

Conclusion

Current literature has consistently demonstrated that headache, in particular migraine, is more prevalent in women as compared with men, specifically during reproductive years. Although the cause of these differences is likely multi-factorial, considerable evidence supports an important role for sex hormones. MM is a common and disabling condition and recent studies continue to support that MM is precipitated by drops in E concentrations, and minimizing this decline may prevent these headaches. Many women report that migraines associated with their menses are more severe and more debilitating than migraines occurring at other times in the menstrual cycle. In addition, studies with a particular focus on delineating the role and complex relationships between different sex hormones (i.e. E, progesterone/progestin, and testosterone) in headaches would be of particular interest. Although clinical and basic science studies have advanced our understanding of the mechanisms of sex hormones, many questions remain, and our understanding of this topic continues to evolve.

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article. Furthermore, they have acknowledged and followed the recommendations as per the SAGER guidelines depending on the type and nature of the study.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Use of artificial intelligence for generating text. The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript nor for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

References

1. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210.
2. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17:954-76. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021;20:e7.
3. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6:429-40.
4. Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med*. 1997;39:320-7.
5. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
6. Headache Disorders. World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders#:~:text=and%20ill%20health.,migraine,1%2c%20because%20of%20hormonal%20influences> [Last accessed on 2023 May ²²].
7. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346:257-70.
8. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365-91.
9. Levy D. Migraine pain and nociceptor activation--where do we stand? *Headache*. 2010;50:909-16.
10. Charles A. Does cortical spreading depression initiate a migraine attack? Maybe not *Headache*. 2010;50:731-3.
11. Maher BH, Griffiths LR. Identification of molecular genetic factors that influence migraine. *Mol Genet Genomics*. 2011;285:433-46.
12. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. 2009;126:115-32.
13. Taylor HS, Pal L, Seli E, editors. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Menstruation-related Disorders. 9th ed., Ch. 14. Netherlands: Editorial Wolters Kluwer; 2020. p. 1150-213.
14. MacGregor EA. Menstruation, sex hormones, and migraine. *Neurol Clin*. 1997;15:125-41.
15. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63:351-3.
16. Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, et al. Characteristics of menstrual and nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centres. *Cephalalgia*. 2004;24:707-16.
17. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A, Giammarco R. Impact of migraine on patients and their families: the migraine and zolmitriptan evaluation (MAZE) survey-Phase III. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1143-50. Erratum in: *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1689.
18. Macgregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33:36-47.
19. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part 2. *Headache*. 2006;46:365-86.

20. Sayers J. The World Health Report 2001 - Mental health: new understanding, new hope. *Bull World Health Organ.* 2001;79:1085.
21. Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K, Stewart WF, Liberman JN, Steiner TJ. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia.* 2003;23:429-40.
22. Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache.* 2005;45:274-82.
23. Vetvik KG, Russell MB. Are menstrual and nonmenstrual migraine attacks different? *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15:339-42.
24. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia.* 1992;12:221-8; discussion 186.
25. Stewart WF, Lipton RB, Chee E, Sawyer J, Silberstein SD. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs. *Neurology.* 2000;55:1517-23.
26. Pinkerman B, Holroyd K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia.* 2010;30:1187-94.
27. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache.* 2003;43:27-35.
28. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt).* 2003;12:1027-36.
29. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol.* 2009;65:491-8.
30. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology.* 1975;25:239-44.
31. Martin V, Wernke S, Mandell K, Zoma W, Bean J, Pinney S, et al. Medical oophorectomy with and without estrogen add-back therapy in the prevention of migraine headache. *Headache.* 2003;43:309-21.
32. Chaudhary A. Migraine associated with menstruation an overlooked trigger. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59:611-3.
33. Lichten EM, Lichten JB, Whitty A, Pieper D. The confirmation of a biochemical marker for women's hormonal migraine: the depo-estradiol challenge test. *Headache.* 1996;36:367-71.
34. Reddy N, Desai MN, Schoenbrunner A, Schneeberger S, Janis JE. The complex relationship between estrogen and migraines: a scoping review. *Syst Rev.* 2021;10:72.
35. Cornil CA, Ball GF, Balthazart J. Functional significance of the rapid regulation of brain estrogen action: where do the estrogens come from? *Brain Res.* 2006;1126:2-26.
36. Warfvinge K, Krause DN, Maddahi A, Edvinsson JC, Edvinsson L, Haanes KA. Estrogen receptors α , β , and GPER in the CNS and trigeminal system - molecular and functional aspects. *J Headache Pain.* 2020;21:131.
37. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol.* 2021;20:304-15.
38. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a "sex hormone": novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol.* 2000;21:95-101.
39. González SL, Meyer L, Raggio MC, Taleb O, Coronel MF, Patte-Mensah C, et al. Allopregnanolone and progesterone in experimental neuropathic pain: former and new insights with a translational perspective. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39:523-37.
40. Facchinetti F, Martignoni E, Gallai V, Micieli G, Petraglia F, Nappi G, et al. Neuroendocrine evaluation of central opiate activity in primary headache disorders. *Pain.* 1988;34:29-33.
41. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppel RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci.* 2006;26:5777-85.
42. Puri V, Cui L, Liverman CS, Roby KF, Klein RM, Welch KM, et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides.* 2005;39:409-17.
43. Poisbeau P, Grinevich V, Charlet A. Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;35:193-211. Erratum in: *Curr Top Behav Neurosci.* 2018.
44. Engel S, Klusmann H, Ditzen B, Knaevelsrud C, Schumacher S. Menstrual cycle-related fluctuations in oxytocin concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:144-55.
45. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain.* 2017;158:543-59.
46. Cetinkaya A, Kilinc E, Camsari C, Ogun MN. Effects of estrogen and progesterone on the neurogenic inflammatory neuropeptides: implications for gender differences in migraine. *Exp Brain Res.* 2020;238:2625-39.
47. Yamanaka G, Suzuki S, Morishita N, Takeshita M, Kanou K, Takamatsu T, et al. Role of neuroinflammation and blood-brain barrier permeability on migraine. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8929.
48. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache.* 1991;31:298-301.
49. Carlson LA, Ekelund LG, Orö L. Clinical and metabolic effects of different doses of prostaglandin E1 in man. *Prostaglandin and related factors. Acta Med Scand.* 1968;183:423-30.
50. Pradalier A, Clapin A, Dry J. Treatment review: non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. *Headache.* 1988;28:550-7.

Metformin for prevention of pre-eclampsia in pregnant women: systematic review and meta-analysis

Metformina para la prevención de preeclampsia en mujeres embarazadas: revisión sistemática y metaanálisis

Mauricio Chia^{1,2}, Sebastián E. Illanes^{3,4}, Ramón Serra Tagle³, Enrique Gómez López^{1,2}, and Muriel Ramírez-Santana^{5*}

¹Departament of Clinics, Faculty of Medicine, Universidad Católica del Norte, Coquimbo; ²Service of Gynecology and Obstetrics, Hospital San Juan de Dios, La Serena; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Universidad de Los Andes; ⁴IMPACT, Center of Interventional Medicine for Precision and Advanced Cellular Therapy, Santiago; ⁵Departament of Public Health, Faculty of Medicine, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile

Abstract

Introduction: Pre-eclampsia complicates 2-4% of pregnancies. Metformin is a promising therapeutic candidate as would reduce the secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin from endothelial cells and primary villous trophoblasts. **Objective:** The objective of the study was to determine the effects and safety of metformin for preventing pre-eclampsia. **Materials and methods:** A systematic review was carried out with Cochrane methodology, performing an electronic search for randomized clinical trials in pregnant women, which compared the use of metformin with placebo or no intervention, and reported incidence of pre-eclampsia within their results. Review manager software was used for the statistical analysis. **Results:** Five studies were included with results for 1977 participants. A 56% reduction in the risk of pre-eclampsia in pregnant women who received metformin was found, compared to placebo or no intervention (RR 0.44; 95% confidence interval 0.21-0.90; random effects analysis; $I^2 = 71\%$; $\text{Tau}^2 = 0.46$; low-quality evidence). No significant differences were found for the secondary outcomes. **Conclusions:** The use of metformin in overweight or obese pregnant women, beginning before 20 weeks of gestation, could reduce the risk of pre-eclampsia by 56%; however, the beneficial effect could be non-significant, due to heterogeneity and low quality of current evidence.

Keywords: Pre-eclampsia. Metformin. Pregnancy. Obesity.

Resumen

Introducción: La preeclampsia complica del 2 al 4% de los embarazos. La metformina es un candidato terapéutico prometedor, al reducir la secreción de tirosina-quinasa-1 soluble similar a fms (sFlt-1) y endoglina soluble (sEng) de las células endoteliales y los trofoblastos vellosos primarios. **Objetivo:** Se propone determinar los efectos y la seguridad de la metformina para prevenir la preeclampsia a través de una revisión sistemática con metodología Cochrane. **Materiales y métodos:** Se realizó búsqueda electrónica de ensayos clínicos aleatorizados en mujeres embarazadas, que compararon el uso de metformina con placebo o ninguna intervención, y reportaron dentro de sus resultados incidencia de preeclampsia. **Resultados:** Se incluyeron cinco estudios con resultados de 1977 participantes. Se encontró una reducción del 56% en el riesgo de preeclampsia en embarazadas que recibieron metformina, en comparación con placebo o ninguna intervención (RR 0,44; IC 95%

*Correspondencia:

Muriel Ramírez-Santana
E-mail: mramirez@ucn.cl

Date of reception: 15-03-2024

Date of acceptance: 29-06-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.24000032

Available online: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):347-356

www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

0,21-0,90; I2 = 71%; baja calidad evidencia). No hubo diferencias significativas para los resultados secundarios. **Conclusiones:** El uso de metformina en mujeres embarazadas con sobrepeso u obesidad, iniciado antes de las 20 semanas de gestación, podría reducir el riesgo de preeclampsia en un 56%. Sin embargo, el efecto beneficioso podría no ser significativo, dada la heterogeneidad y baja calidad de la evidencia actual.

Palabras clave: Preeclampsia. Metformina. Embarazo, obesidad.

Introduction

Pre-eclampsia complicates 2-4% of pregnancies worldwide. It is associated with approximately 46,000 maternal deaths and approximately 500,000 fetal and neonatal deaths per year¹. Much of the literature focuses on pre-term pre-eclampsia, which accounts for up to one-third of cases and is associated with a much higher risk of maternal, fetal, or neonatal complications than at-term pre-eclampsia².

The traditional definition of pre-eclampsia is new-onset hypertension and proteinuria at 20 weeks or more of gestation. The growing international consensus is that the definition should be broad to include other relevant forms of maternal end-organ involvement and uteroplacental dysfunction²⁻⁴. The purpose of diagnosing pre-eclampsia is to identify women at risk for adverse outcomes and determine the best course of treatment.

Most clinical practice guidelines recommend traditional screening for pre-eclampsia risk⁵. This approach involves an assessment of clinical risk factors early in pregnancy. Risk factors are treated independently and summarized without an indication of risk level (American College of Obstetrics and Gynecology [ACOG]) or as a count of any one factor that confers high risk, or two or more factors conferring moderate risk (National Institute for Health and Care Excellence [NICE])⁶. The Fetal Medicine Foundation (FMF) competing risk model, which is supported by the largest body of evidence, encompasses maternal risk factors, ultrasonographic evaluation of uterine artery pulsatility index, and angiogenic markers. The model identifies approximately 90% of women between 11 and 13 weeks of gestation who will develop early pre-eclampsia (< 34 weeks of gestation) and approximately 75% of those who will develop pre-term pre-eclampsia, with a false positive rate of 10%⁷.

Preventive therapies have been based on the pathogenesis of pre-eclampsia and have focused on correcting angiogenic imbalance, endothelial activation, oxidative stress, inflammation, vasoconstriction, or a combination of these factors. On the other hand, evidence supports the use of exercise, aspirin, calcium, and labor induction as effective preventive strategies^{2,8-10}.

Metformin is an oral hypoglycemic agent used to treat Type II diabetes and gestational diabetes. It exerts its antidiabetic effects by inhibiting hepatic gluconeogenesis, both directly and by promoting insulin-mediated suppression, as well as by reducing gastrointestinal glucose absorption and increasing glucose uptake by peripheral tissues¹¹. Metformin, such as pravastatin and proton pump inhibitors, has been shown to reduce the placental secretion of antiangiogenic factors in a dose-dependent manner; can mitigate endothelial dysfunction (reduces vascular cell adhesion molecule 1 expression) and induces vasodilation in entire maternal omental blood vessels. It may also have angiogenic properties, since it promotes the growth of vessels from aortic rings obtained from mice and, in addition, there is evidence that it resolves the pre-eclampsia phenotype in animal models¹².

Metformin crosses the placenta freely and is poorly metabolized by the fetus. Multiple studies have shown that metformin has no apparent teratogenic effects on the fetus, and a large cohort evaluating childhood outcomes (growth, emotional, and developmental) concluded that prenatal administration of metformin is safe¹³. A drawback of metformin is that it has a high prevalence of gastrointestinal side effects, which may decrease treatment adherence¹⁴.

Metformin is a promising therapeutic candidate as it has been shown to reduce the secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng) from endothelial cells and primary villous trophoblasts through inhibition of the mitochondrial electron transport chain¹². These key antiangiogenic molecules, released by the placenta, are responsible for the widespread endothelial dysfunction and impaired vascular relaxation seen in pre-eclampsia. Metformin has been shown to improve endothelial dysfunction and vascular relaxation, as well as promote angiogenesis. Given the above, the intervention could have beneficial effects in preventing pre-eclampsia.

Few randomized clinical trials and reviews of intervention with metformin have evaluated the risk of developing pre-eclampsia as a primary outcome, so it is important to evaluate whether metformin plays a role in the prevention of this pathology and stimulate more studies in the future.

The objective of this systematic review and meta-analysis is to determine the effects and safety of metformin for the prevention of pre-eclampsia in pregnant patients with risk factors for developing this condition or for being overweight.

Materials and methods

Types of study

Randomized clinical trials-type studies reported in full text or abstract, published or unpublished, were included. Pseudo-randomized and non-randomized trials were excluded from the study.

Types of participants

Pregnant women, single or multiple gestation, with or without comorbidities, overweight (defined according to WHO as body mass index BMI ≥ 25 kg/m²), or any risk factor for pre-eclampsia according to ACOG, NICE, or FMF criteria.

Types of interventions

Metformin at any dosage, compared with placebo or no intervention, administered orally from before 20 weeks of gestational age. Interventions that combine metformin with other drugs were excluded from the study.

Types of outcome measures

(1) Primary outcome: Pre-eclampsia, defined by ACOG criteria¹⁵. (2) Secondary outcomes: Gestational diabetes mellitus, according to the definition used by study authors. Large for gestational age newborn (NB), defined as birth weight $> p90$ for gestational age and gender. Pre-term birth defined as delivery before 37 weeks. Maternal gastrointestinal symptoms defined as presenting at least one of the following: abdominal pain, nausea, vomiting, or diarrhea.

The following terms were searched in free vocabulary with a focus according to PICOS (participants, intervention, comparator intervention, outcome measures, and study design). “Pregnant” OR “Pregnancy,” “Metformin” OR “Oral hypoglycemic,” “Pre-eclampsia,” OR “Hypertension in pregnancy.” The terms were searched in title, abstract, and keywords; Variations of the terms were included, all terms were combined with a Boolean operator (AND) and a filter was applied to search only

for clinical trials; without limits on language, publication format, or date.

Electronic searches

We searched on CENTRAL (Cochrane pregnancy and childbirth group), MEDLINE (PubMed), and EMBASE (Ovid) and also, on CLINICALTRIALS.GOV and the WHO International Clinical Trials Registry Platform for reports of unpublished, planned, and ongoing trials. All registrations are available until 20 July 2022. In addition, electronic journal publications and reference lists of retrieved studies were searched. No manual searches were performed.

Study selection

The results of the electronic search were evaluated as follows; first, duplicate articles in electronic databases were identified, as well as duplicate articles in different journals. Potentially eligible studies were then identified and selected according to title and then by abstract. Potentially eligible studies were retrieved and reviewed in their entirety independently by two reviewers; those studies that met the selection criteria were included in the review. Any disagreements were resolved by discussion or, if necessary, by consulting a third person. A PRISMA protocol was created to plot the number of studies identified, included, and excluded at each stage of screening (Fig. 1).

Data extraction and management

A form was used to extract data. For potentially eligible studies, at least, two reviewers independently extracted data using the agreed form. Discrepancies were resolved by discussion or, if necessary, by consulting a third person. Data were entered into Review Manager 5.4 software¹⁶ and checked for accuracy. Where information regarding any of the above was unclear, we attempted to contact the authors of the original reports to provide clarification or further information.

Assessment of risk of bias in included studies

Two reviewers independently assessed the risk of bias of each included study, based on key criteria: random sequence generation; allocation concealment; blinding of participants, personnel, and outcomes;

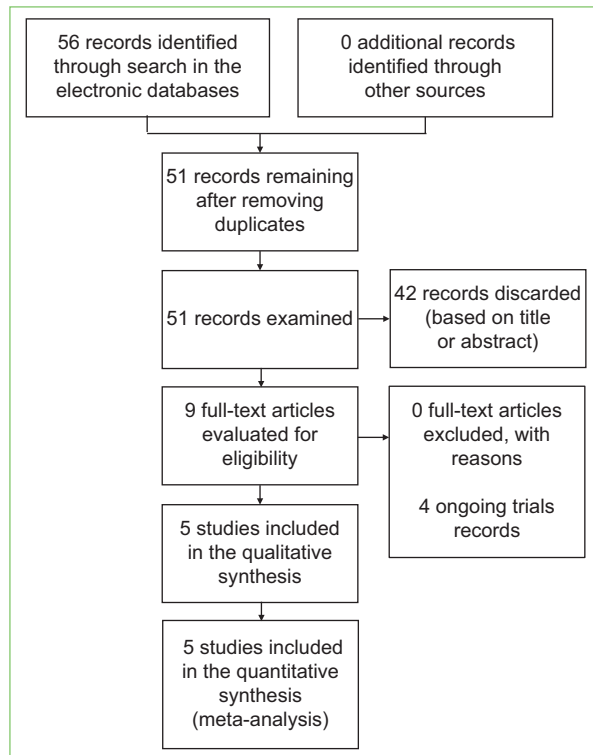


Figure 1. PRISMA flowchart of the study.

incomplete outcome data; selective reporting of results; and other sources of bias, in accordance with the methods recommended by the Cochrane handbook of systematic reviews¹⁷. The following judgments were used: low risk, high risk, or uncertain risk (lack of information or uncertainty about the possibility of bias). Disagreements were resolved by consensus and, if necessary, a third author was consulted to resolve disagreements. To assess the overall risk of bias, explicit judgments were made about whether studies are at high risk of bias, according to the criteria provided in the Cochrane Handbook¹⁷. We assessed the likely magnitude and direction of the bias and whether we considered it likely to affect the findings. The impact of the level of bias was explored by performing sensitivity analyses.

Assessing the quality of the evidence using the GRADE approach

For this review, the quality of the evidence was assessed using the GRADE approach, as described in the GRADE Handbook¹⁸, to assess the quality of the body of evidence related to the results for the main comparison (metformin versus placebo/no intervention).

Measures of treatment effect

For dichotomous data, results were presented as relative risk (RR) with 95% confidence intervals (CI). No outcomes were measured as continuous data in this review.

Dealing with missing data

For the included studies, attrition levels were noted. We explored the impact of including studies with high levels of missing data on the overall assessment of treatment effect using sensitivity analyses.

Assessment of heterogeneity

Clinical heterogeneity was assessed by two authors, and a meta-analysis was only performed when both agreed that study participants, interventions, and outcomes were sufficiently similar. We assessed statistical heterogeneity in each meta-analysis using T^2 , I^2 , and χ^2 statistics. We consider heterogeneity to be substantial when I^2 was $> 30\%$ and T^2 was > 0 , or when a low p value (< 0.01) resulted from the χ^2 test for heterogeneity.

Data synthesis

We performed statistical analyses using Review Manager 5.4 software¹⁶. Fixed effects meta-analysis was used to combine data when it was reasonable to assume that the studies estimated the same underlying treatment effect, that is, when the trials examined the same intervention and populations, and the methods of the trials were considered sufficiently similar. If there was sufficient clinical heterogeneity or significant statistical heterogeneity, random effects meta-analysis was used to generate an overall summary. For random effects analyses, results were presented as the average treatment effect with 95% CIs and estimates of T^2 and I^2 .

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

When significant heterogeneity was identified, it was investigated by subgroup analysis. We considered whether an overall summary was significant and used random effects analysis to produce this. Subgroup analysis was performed, based on a total daily dose of metformin administered: Low (≤ 2 g/day) versus High (> 2 g/day). The primary outcome was used for the subgroup

analysis. Subgroup differences were assessed using interaction tests available in RevMan¹⁶. The results of the subgroup analyses were reported citing the χ^2 statistic and p-value, and the I^2 value of the interaction test.

Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was performed to explore the effect of trial quality, including only studies whose assessment determined that they have adequate control for the potential for bias. A sensitivity analysis was performed to explore the effects of trial quality, assessed by allocation concealment and random sequence generation (considering selection bias), by omitting studies classified as “high risk of bias” or “unclear risk of bias” for these components. This was restricted to the primary outcome.

Results

Search results

The search retrieved 55 reports in total, four duplicate reports were discarded, and we examined 51 reports. Nine studies were eligible for inclusion, of which five were reported in full text and four are ongoing. Pseudo-randomized and non-randomized studies were excluded, no studies of metformin in combination with other treatment were identified, and no cluster-randomized trials were identified (Fig. 1).

Included studies

Five studies were included (Chiswick et al., 2015; Dodd et al., 2019; Nascimento et al., 2020a; Nascimento et al., 2020b; Syngelaki et al., 2016)¹⁹⁻²³, with a total of 2099 randomized participants, with results available for 1977 patients (94.2%). The women were recruited between October 2010 and December 2017. The detailed characteristics of each included study are described in the supplementary Table.

Design and sample sizes

The five included studies were two-arm randomized controlled trials; three studies compared metformin versus placebo^{19,20,23} and two studies compared metformin versus no intervention^{21,22}. In all studies, the intervention began before 20 weeks until delivery. Available sample sizes ranged from 298 in the Nascimento et al., 2020a trial to 524 in the Dodd et al., 2019 trial.

Setting

Two trials were conducted in maternity wards of UK National Health Service Hospitals^{19,23}, one trial was conducted in public maternity hospitals in Australia²⁰ and two trials were conducted in a maternity hospital in Brazil^{21,22}.

Participants

All studies had within their inclusion criteria women aged ≥ 16 -18 years, pregnant women with a single gestation and gestational age between 10-12 and 16-20 weeks. One trial included patients with BMI ≥ 35 kg/m²²³, three trials included patients with BMI ≥ 30 kg/m²,^{19,21,22} and one trial included patients with BMI ≥ 25 kg/m²²⁰. Within the inclusion criteria, no study differentiated patients according to risk of pre-eclampsia nor did they include pregnant women with multiple gestations. All studies excluded patients with a history of diabetes mellitus, gestational diabetes in a previous or current pregnancy, and contraindication to metformin therapy. The Chiswick et al., 2015 trial had unique exclusion criteria compared to the other studies: non-Caucasian race, history of pre-eclampsia resulting in delivery < 32 weeks in a previous pregnancy, and NB with fetal growth restriction ($< p3$) in former pregnancy.

Interventions and comparisons

All trials had the intervention of metformin in 500 mg tablets, orally, daily dose divided into 2-3 doses, plus standard treatment (diet and exercise), administered from before 20 weeks of gestation until delivery. Three studies compared intervention versus matched placebo plus standard treatment^{19,20,23} and two studies compared metformin versus no intervention (standard treatment only)^{21,22}. Maximum doses of metformin ranged from 1 g/day up to 3 g/day.

Results

Two trials reported as their primary outcome the Z score birth weight, corresponding to the percentile or median standardized by gestational age, parity, and gender, of live births at 24 weeks or more of gestation^{19,23}. Two trials reported as their primary outcome NB with birth weight > 4000 g or large for gestational age ($> p 90$)^{20,22}. Pre-eclampsia at any time during pregnancy was reported as a primary outcome in the Nascimento

et al., 2020a trial and as a secondary outcome in the other four studies²¹. All studies reported gestational diabetes mellitus and pre-term birth < 37 weeks as secondary outcomes, four studies reported large for gestational age as a primary or secondary outcome, and only two studies reported at least one maternal gastrointestinal symptom as a secondary outcome^{20,23}. Other secondary outcomes reported in several of the studies were small birth for gestational age (< p 10), cesarean delivery, and adverse maternal and neonatal outcomes.

Funding sources

Three studies received external funding. No funder was involved in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The authors of the included studies declared that they had no conflicts of interest. Details are shown in supplementary Table 1.

Ongoing studies

Four ongoing studies (Ahmadi, 2021; Esmaili, 2020; Feghali, 2018; Mohamed et al., 2021)²⁴⁻²⁷ were eligible for inclusion but did not present published outcome data, so could potentially be eligible for a future update of the review.

A summary of the risk of bias in included studies is presented in Fig. 2.

Allocation (selection bias)

All studies were assessed as low risk for random sequence generation and allocation concealment and, therefore, a low risk of selection bias.

Blinding (performance bias and detection bias)

Three studies were assessed as low risk for blinding of participants, personnel, and outcome measurement^{19,20,23}. Two studies were assessed as having unclear risk for blinding of participants, personnel, and outcome measurement^{21,22}.

Incomplete outcome data (attrition bias)

The Nascimento et al., 2020 a study was assessed as unclear risk due to missing data not balanced between the study groups (14.7% of the intervention group and 2.7% of the control group)²¹, While the other

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (detection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chiswick 2015	+	+	+	+	+	+	+
Dodd 2019	+	+	+	+	+	+	+
Nascimento 2020a	+	+	?	?	?	?	+
Nascimento 2020b	+	+	?	?	+	+	+
Syngelaki 2016	+	+	+	+	+	+	+

Figure 2. Risk of bias summary: reviewers’ judgments on each risk of bias item for each included study. *Favorece Metformina*: favors metformin. *Favorece Control*: favors control.

four studies were assessed as low risk for incomplete outcome data with missing data ranging from 2% to 11%, balanced between groups of each study^{19,20,22,23}.

Selective reporting (reporting bias)

Four studies were assessed as low risk for selective reporting^{19,20,22,23} protocol-defined or specified results was reported. The Nascimento et al., 2020a study was assessed as unclear risk for selective reporting due to lack of reporting of two specified secondary outcomes (small-for-gestational-age NB and large-for-gestational-age NB) and selective reporting of maternal adverse symptoms only in the intervention group²¹.

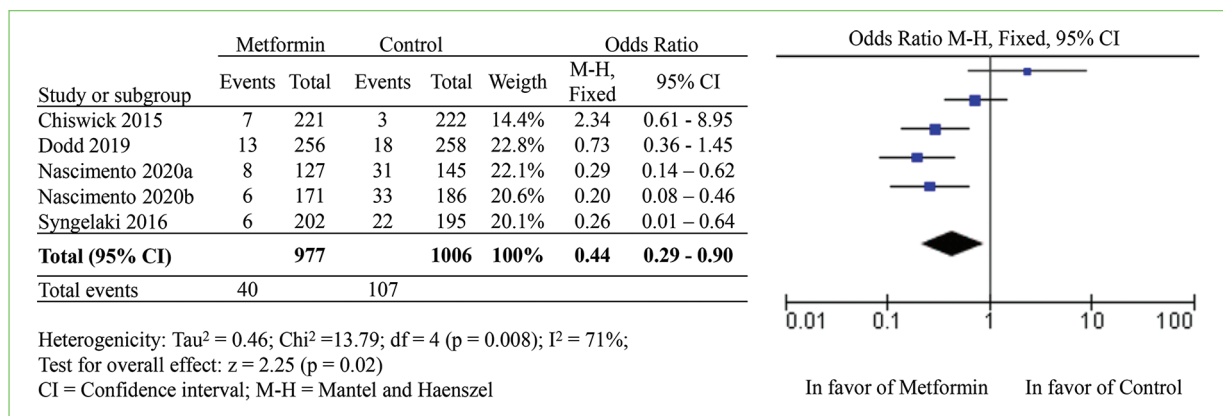
A summary of the effects of interventions (Metformin versus placebo/no intervention) is presented in Table 1.

Primary outcome

Pre-eclampsia: There was possibly a 56% reduction in the risk of pre-eclampsia in women receiving metformin

Table 1. Data and analysis of the intervention effect: Metformin versus Placebo/No intervention

Result or subgroup	Studies	Participants	Statistical method	Estimated effect
1.1 Pre-eclampsia	5	1983	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.44 (0.21, 0.90)
1.2.1 Studies with low dose of Metformin	3	1143	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.36 (0.17, 0.77)
1.2.2 Studies with high doses of Metformin	2	40	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.74 (0.09, 6.28)
1.3 Gestational diabetes mellitus	5	1835	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 (0.80, 1.21)
1.4 NB large for gestational age	4	1702	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.00 (0.83, 1.21)
1.5 Pre-term birth	5	1974	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.90 (0.65, 1.25)
1.6 Maternal gastrointestinal symptoms	2	798	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.22 (0.67, 2.22)

**Figure 3.** Forest plot of comparison: 1 Metformin versus placebo/no intervention, outcome: 1.1 Pre-eclampsia. *Favorece Metformina:* Favours metformin. *Favorece Control:* Favours control.

(risk ratio (RR) 0.44, 95% CI 0.21 to 0.90; participants = 1983; studies = 5; random effects analysis; $I^2 = 71\%$, $\tau^2 = 0.46$; low quality of evidence). See Analysis 1.1 in Fig. 3. To explore the significant heterogeneity, a subgroup analysis was performed of studies with a low maximum dose of metformin (≤ 2 g/day) versus studies with a high maximum dose of metformin (> 2 g/day), without finding significant differences in the effect between the subgroups (Test for subgroup differences: $\chi^2 = 0.39$, $df = 1$ [$p = 0.53$], $I^2 = 0\%$). See Analysis 1.2 in Fig. 4.

SENSITIVITY ANALYSIS

Sensitivity analysis was performed omitting studies assessed as having unclear risk of bias (Nascimento et al., 2020a; Nascimento et al., 2020b), but no changes in heterogeneity were evident and there were no differences in risk of pre-eclampsia between the intervention and

placebo groups (RR 0.70, 95% CI 0.24-2.00; random effects; participants = 1354; studies = 3; $I^2 = 74\%$; $T^2 = 0.63$; moderate quality of evidence). Sensitivity analysis was performed omitting to include the Chiswick et al., 2015 study, due to clinical heterogeneity compared to the other studies, showing an increase in the beneficial effect of metformin: 66% reduction in the risk of pre-eclampsia compared to the control group (RR 0.34, 95% CI 0.19-0.61; random effects; participants = 1540; studies = 4; $I^2 = 55\%$; $T^2 = 0.20$; low quality of evidence), with a slight decrease in heterogeneity but low quality of evidence.

Secondary outcomes

– Gestational diabetes mellitus: There were no differences in the risk of developing gestational diabetes mellitus between the intervention and control groups (RR 0.98, 95% CI 0.80-1.21; participants = 1835; studies = 5; $I^2 = 0\%$; moderate quality of evidence).

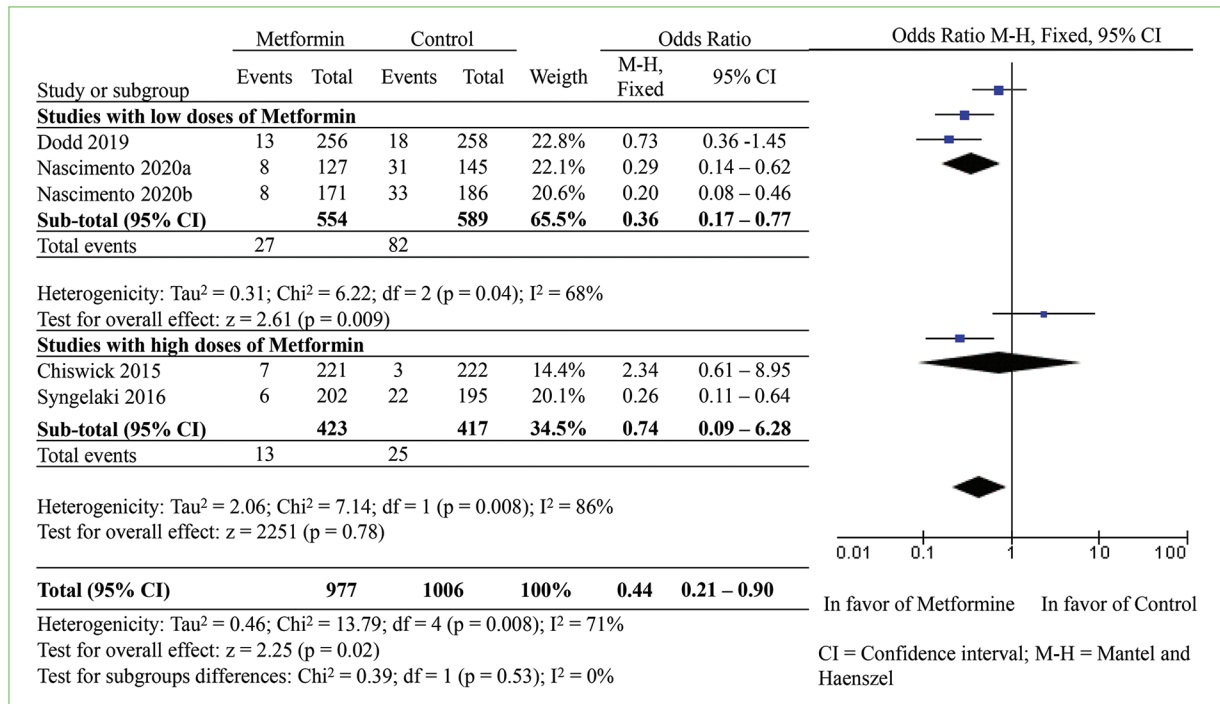


Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Metformin versus placebo/no intervention, outcome: 1.2 Pre-eclampsia analyses by subgroups.

- Large-for-gestational-age NB: There were no significant differences in the incidence of LGA NB between the intervention and control groups (RR 1.00, 95% CI 0.83-1.21; participants = 1702; studies = 4; I² = 0%; high quality of evidence).
- Pre-term birth < 37 weeks: There were no differences in the risk of pre-term birth between the intervention and control groups (RR 0.90, 95% CI 0.65-1.25; participants = 1974; studies = 5; I² = 0%; quality of evidence moderate).
- Maternal gastrointestinal symptoms: There was possibly no difference in the incidence of gastrointestinal adverse effects between patients receiving metformin and control/no intervention (RR 1.22, 95% CI 0.67-2.22; participants = 798; studies = 2; random effects analysis; Tau² = 0.18; χ² = 19.51, df = 1 (p < 0.00001), I² = 95%; low quality of evidence). Significant heterogeneity was observed.

Discussion

Regarding the primary outcome of the review, there is a possible beneficial effect in reducing the risk of pre-eclampsia in the metformin group compared to placebo or no intervention. However, the conclusion is not

sufficiently strong due to the significant heterogeneity observed and the low quality of evidence for the outcome.

The exploration of heterogeneity by sub-groups did not find significant differences and the number of studies (n = 5) did not allow exploration using a funnel plot, so the heterogeneity is probably clinical, due to the differences between the study participants and/or adherence to intervention. As mentioned, the exploration of heterogeneity by subgroup analysis found no significant differences. However, in the subgroup of studies with a low maximum dose of metformin, there were significant differences in favor of metformin, compared to the subgroup of studies with a high maximum dose of metformin. This is probably explained by the pharmacokinetic properties of the drug, where plasma concentrations of metformin remain stable at doses > 2.5 g/day so that higher doses would not have better results, except for increasing the risk of side effects.

For the secondary outcomes, there were no significant differences in the effect between the metformin group and placebo or no intervention. This finding could be explained by the pathophysiology of gestational diabetes, whose highest risk of presentation occurs in the second and third trimester, due to a state of

physiological insulin resistance mediated by maternal and placental hormones and inflammatory factors, with no previous endothelial damage. Therefore, metformin would not have a preventive effect on the development of gestational diabetes and its complications.

Regarding sFlt-1 no studies report results of measuring angiogenic and antiangiogenic factors, so we can make no discussion beyond the studies that support the effect of metformin in reducing the secretion of sFlt-1 and sEng from endothelial cells and primary villous trophoblasts.

Regarding secondary effects, it is possible that there are no differences or there could be a slight harmful effect with an increased risk of maternal gastrointestinal symptoms in the metformin groups. This lack of clarity stems from the significant heterogeneity and low quality of evidence, given by inconsistency and inaccuracy.

This review included five studies with 2099 participants that were conducted between 2010 and 2017. Up to that date, the evidence on the possible beneficial effects of metformin in pre-eclampsia was incipient. In none of the included studies, the incidence of pre-eclampsia was measured as a primary outcome, which corresponds to our outcome of interest, so the context and type of participants included in the studies may not be appropriate to answer our review question. However, the results of this review could be applied to other contexts, such as patients at high risk of pre-eclampsia, such as obesity, known to be a maternal risk factor for developing this condition¹⁵.

The GRADE assessment of the certainty of the evidence was low for the effect of the primary outcome of pre-eclampsia. The downgrade was for the domains of inconsistency (significant heterogeneity) and risk of bias (one included study had an unclear risk of bias for blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, missing outcome data, and selective reporting). Furthermore, the quality of the evidence was low on the effect of the outcome of maternal gastrointestinal symptoms. The classification downgrade was due to the domains of inconsistency (significant heterogeneity) and inaccuracy (wide CIs that cross the line of no effect). Due to the above, it is not possible to establish a solid conclusion regarding the objectives of the review.

For the other secondary outcomes, the GRADE assessment of the certainty of evidence was high for the effect of the LGA NB and moderate for the effect of the outcomes of gestational diabetes mellitus and pre-term birth < 37 weeks.

For future updates of the review, it is recommended to exclude the Chiswick et al., 2015 study from the meta-analysis, due to the significant differences in the effect of the intervention, in favor of metformin, found in sensitivity analyses.

We recognize that the potential for bias exists at all stages of conducting a systematic review. We intended to minimize bias in several ways. For example, two reviewers independently extracted data and assessed the risk of bias. The results of our review and meta-analysis are not consistent with the only comparable systematic review, where they reported that metformin may make little or no difference in the risk of women developing pre-eclampsia (Dodd et al., 2019)²⁰. However, only three studies were included in that review, two of which were also part of our study^{19,23}. In addition, the primary outcome was not the same as ours, obtaining a similar result in terms of the high degree of heterogeneity and low quality of evidence.

Conclusions

The use of metformin in pregnant, overweight, or obese women, started before 20 weeks of gestation, could reduce the risk of pre-eclampsia by 56%. However, the beneficial effect could be non-significant, due to the significant heterogeneity and low quality of the current evidence.

Moderate-to-high quality evidence indicates that the use of metformin in pregnant women, overweight or obese, started before 20 weeks of gestation does not affect the risk of large for gestational age NBs, gestational diabetes mellitus, and pre-term birth < 37 weeks.

New randomized clinical trials are required to evaluate with certainty the effect of metformin for preventing pre-eclampsia in pregnant women, as a strategy to improve maternal and perinatal complications associated with this condition.

It is recommended that future studies include pregnant women categorized as high risk of pre-eclampsia, evaluating interventions with metformin alone or combined with acetylsalicylic acid, compared with placebo, and measuring pre-eclampsia as a primary outcome categorized by gestational age (< 34 and < 37 weeks).

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of people and animals. The authors declare that no experiments have been carried out on humans or animals for this research.

Data confidentiality. The authors declare that no patient data appear in this article. Furthermore, the authors have recognized and followed the recommendations according to the SAGER guidelines depending on the type and nature of the study.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Use of artificial intelligence to generate texts. The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence in the writing of this manuscript or for the creation of figures, graphs, tables, or their corresponding captions or legends.

Supplementary data

Supplementary data are available at Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología online (doi 10.24875/RECHOG.24000032). These data are provided by the corresponding author and published online for the benefit of the reader. The contents of supplementary data are the sole responsibility of the authors.

References

- GBD Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1775-812.
- Magee LA, Nicolaides KH, Von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386:1817-32.
- Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the prediction of adverse outcomes in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137:72-81.
- Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, Von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:518.e1-11.
- Scott G, Gillon TE, Pels A, Von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:S1222-36.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326:1186-91.
- Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:12-23.e7.
- Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52:1367-75.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613-22.
- Woo Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022;129:1833-43.
- Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20:953-66.
- Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohy L, Parry LJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:356.e1-5.
- Landi SN, Radke S, Engel SM, Boggess K, Stürmer T, Howe AS, et al. Association of long-term child growth and developmental outcomes with metformin vs insulin treatment for gestational diabetes. *JAMA Pediatr*. 2019;173:160-8.
- Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:S1157-70.
- ACOG. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135:e237-60.
- Review Manager (RevMan) [Computer Program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration; 2020. Available at: <https://revman.cochrane.org/info> (Last accessed on 2024 Sept 02).
- Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 6.3. United Kingdom: Cochrane; 2022.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook. Handbook for Grading the Quality of Evidence and the Strength of Recommendations using the GRADE Approach*; 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:778-86.
- Dodd JM, Louise J, Deussen AR, Grivell RM, Dekker G, McPhee AJ, et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:15-24.
- Nascimento IB, Sales WB, Dienstmann G, Souza ML, Fleig R, Silva JC. The impact of the use of metformine for obese pregnant women in prevention. *Sci Med*. 2020;30:1-11.
- Nascimento IB, Sales WB, Dienstmann G, Souza ML, Fleig R, Silva JC. Metformin for prevention of cesarean delivery and large-for-gestational-age newborns in non-diabetic obese pregnant women: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64:290-7.
- Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2016;374:434-43.
- Ahmadi S. The Effect of the Metformin in Preventing of the Preeclampsia. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210316050725N1> [Last accessed on 2021 May 28].
- Esmaili S. Impact of Metformin on Pregnancy Outcomes in Overweight Women. Available from: <https://trialsearch.who.int/trial2.aspx?trialid=irct20190716044229n1> [Last accessed on 2020 Feb 06].
- Feghali MN. Metformin for Preeclampsia Prevention in Pregnant Women WITH Type 1 Diabetes Mellitus. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03570632> [Last accessed on 2018 Jun 27].
- Mohamed M, Konje J, Bashir M, Chausabel D, Al Jarrah B. Prevention of Pre-eclampsia Using Metformin: A Randomized Control Trial (PRE-MET). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04855513> [Last accessed on 2021 Apr 22].

Hidropesía fetal debido a variante patogénica del gen *PIEZO1*. Reporte de caso y revisión literaria

Hydrops fetalis secondary to a pathogenic variant in PIEZO1 gene. Case report and literature review

Alejandro Rojas-Senzano*, Osvaldo Flores-Belkerbach, Catherine Díaz-Sanhueza,
Ricardo González-Díaz, Sergio de la Fuente-Gallegos y Juan G. Rodríguez-Arís

Centro de Referencia Perinatal Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Resumen

La hidropesía fetal corresponde a la acumulación de líquido en tejidos blandos y/o cavidades corporales. La hidropesía fetal se clasifica en inmune (HFI) y no inmune (HFNI). La HFNI puede ser secundaria a múltiples causas: aneuploidías, cardiopatías congénitas y diversos trastornos monogénicos que afectan a diversos sistemas. El exoma prenatal aumenta el rendimiento diagnóstico un 3-19% en casos de HFNI con cariotipo y microarreglo normal, si es aislado o está asociado a otras anomalías, respectivamente. El desarrollo anómalo del sistema linfático se ha asociado con más de 20 variantes, una de ellas en el gen *PIEZO1* que produce dos enfermedades: estomatocitosis hereditaria deshidratada y la malformación linfática 6, ambas condiciones relacionadas con HFNI con fenotipos similares. Se reporta un caso de HFNI con estudio citogenético convencional normal en que se realiza estudio del exoma prenatal identificando una variante patogénica en gen *PIEZO1*, permitiendo establecer que ambas condiciones poseen un pronóstico perinatal favorable. El estudio con exoma prenatal de la HFNI con cariotipo normal se justifica ampliamente, a pesar de su alto costo y escasa disponibilidad aún en nuestro medio, para precisar el pronóstico perinatal y asesorar de forma adecuada a los padres en términos de recurrencia.

Palabras clave: Hidropesía. Exoma. Prenatal. *PIEZO1*.

Abstract

Hydrops fetalis corresponds to the accumulation of fluid in soft tissues and/or body cavities. *Hydrops fetalis* is classified as immune (IFH) and non-immune (NIFH). NIFH can be secondary to multiple etiologies: aneuploidy, congenital heart disease, and various monogenic disorders. The prenatal exome increases the diagnostic yield by 3-19% in cases of NIFH with normal karyotype and microarray, if isolated or associated with other anomalies, respectively. Aberrant development of the lymphatic system has been associated with more than 20 genetic variants, one of them in the *PIEZO1* gene that produces two diseases: hereditary dehydrated stomatocytosis and lymphatic malformation 6, both conditions related to NIFH with similar phenotypes. We report a case of NIFH with normal conventional cytogenetic study in which a prenatal exome study was performed identifying a pathogenic variant in *PIEZO1* gene allowing to establish that both conditions have a favorable perinatal prognosis. The prenatal exome study of NIFH with normal karyotype is widely justified, despite its high cost and low accessibility in our setting, to establish the perinatal prognosis and adequately advise parents in terms of recurrence.

Keywords: *Hydrops*. Exome. Prenatal. *PIEZO1*.

*Correspondencia:

Alejandro Rojas-Senzano
E-mail: a.rojas.senzano@gmail.com

Fecha de recepción: 02-09-2023

Fecha de aceptación: 24-07-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.23000107

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):357-364

www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hidropesía fetal corresponde a la acumulación de líquido extravascular, el cual se acumula en tejidos blandos y/o llenando cavidades corporales normalmente virtuales. Este se produce por un desequilibrio en la producción de líquido intersticial y la reabsorción de este por el sistema linfático. La definición operativa se ha mantenido estable durante los últimos 30 años y se describe como la acumulación de líquido en dos o más cavidades, las cuales pueden corresponder a ascitis, hidrotórax, derrame pericárdico y/o edema cutáneo generalizado con un grosor mayor a 5 mm¹. Otras guías incluyen la presencia de placentomegalia (> 4 y 5 cm en segundo y tercer trimestre respectivamente) y/o la presencia de polihi-droamnios². La hidropesía fetal se clasifica según su etiología en hidropesía fetal de causa inmune (HFI) y de causa no inmune (HFNI). La HFI provocada principalmente por incompatibilidad de grupo Rh, actualmente es causa de solo un 10% de todas las causas de hidropesía, dado el cribado universal de grupo y Rh en el control prenatal junto con la búsqueda de anticuerpos irregulares y la disponibilidad de profilaxis con inmunoglobulina anti-D en los casos que corresponda³. La HFNI puede ser secundaria a múltiples causas, tales como aneuploidías, cardiopatías congénitas y diversos trastornos monogénicos, y con el advenimiento de las nuevas técnicas de secuenciación genómica se ha abierto un enorme campo de investigación, dando como resultado un avance vertiginoso en el descubrimiento de nuevas causas de patología fetal, entre ellas la hidropesía⁴. La genética molecular hoy en día nos permite secuenciar el exoma en el periodo prenatal e identificar trastornos monogénicos. El exoma son todas las regiones en el ADN que codifican para una proteína (alrededor del 2% del ADN y 25.000 genes) y causan el 85% de las mutaciones que generan enfermedad en el ser humano. Los diferentes cambios en la secuencia del ADN pueden provocar que una proteína esté ausente o pierda su función. Actualmente es posible secuenciar los exones de los genes codificantes para proteínas, compararlos con una secuencia humana de referencia y mediante interpretación bioinformática determinar si alguna variante génica específica encontrada es benigna o patogénica (causante de enfermedad).

Las causas genéticas son responsables de un tercio de las HFNI, de las cuales un 25% pueden ser identificadas por cariotipo o microarreglo cromosómico. Otro 30% son secundarias a anomalías monogénicas que incluyen RASopatías, errores innatos del metabolismo, anomalías musculoesqueléticas, neurológicas, cardiovasculares, hematológicas y linfáticas.

El objetivo de nuestro trabajo es presentar un caso clínico de hidropesía fetal en que se identifica una etiología monogénica mediante la secuenciación del exoma fetal.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 27 años cursando su segundo embarazo, con antecedente de un aborto de primer trimestre en su primer embarazo. Ella y su pareja están sanos, ninguno posee antecedentes médicos relevantes y tampoco refieren consanguinidad. El control prenatal del embarazo en curso es adecuado y sin presentar alteraciones en los exámenes de rutina, destacando grupo sanguíneo 0 Rh (+) sin presencia de anticuerpos irregulares, VDRL negativo y serología Chagas negativo. Es derivada al Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO) por hallazgo de ascitis fetal diagnosticada mediante ecografía a las 16 semanas y 3 días. Es evaluada en el CERPO a las 17 semanas y 1 día, en donde se confirma la hidropesía fetal caracterizada por edema cutáneo generalizado, ascitis e hidrotórax (Fig. 1). No se identificaron anomalías estructurales fetales y la velocidad máxima de la arteria cerebral media no mostraba anemia fetal. Se solicita estudio con serología infecciosa materna (toxoplasmosis, parvovirus B19, rubéola, citomegalovirus, herpes simple I y II y virus varicela zóster), el cual resulta negativo. Se realizó una amniocentesis para estudio del cariotipo fetal en líquido amniótico, que muestra un cariotipo masculino normal (46,XY). Se realiza evaluación por equipo multidisciplinario, considerando asesoría y apoyo psicológico. En la ecografía anatómica realizada a las 22 semanas y 6 días se mantienen hallazgos descritos previamente, esta vez con aumento de edema y ascitis.

A las 25 semanas y 1 día se realiza nueva amniocentesis para estudio genético de exoma fetal (WES) en laboratorio extranjero mediante secuenciación Illumina y procesamiento de datos propio del laboratorio, reportando los siguientes Human Phenotype Ontology: fetal ascites (HP:0001791), fetal cystic higroma (HP:0010878), fetal hydrothorax (HP:0025678), hydrops fetalis (HP:0001789), fetal pyelectasis (HP:0010945) y polyhydramnios (HP:0001561).

El resultado revela la presencia de dos variantes en heterocigosis probablemente patogénicas NM_001142864.3:c.7367G>A p.(Arg2456His) y NM_001142864.3:c.5604dupC p.(Ile1869fs) en el gen *PIEZO1*, las cuales se asocian a estomatocitosis hereditaria deshidratada (EHD) (#MIM194380) con un patrón de herencia autosómico dominante y/o con

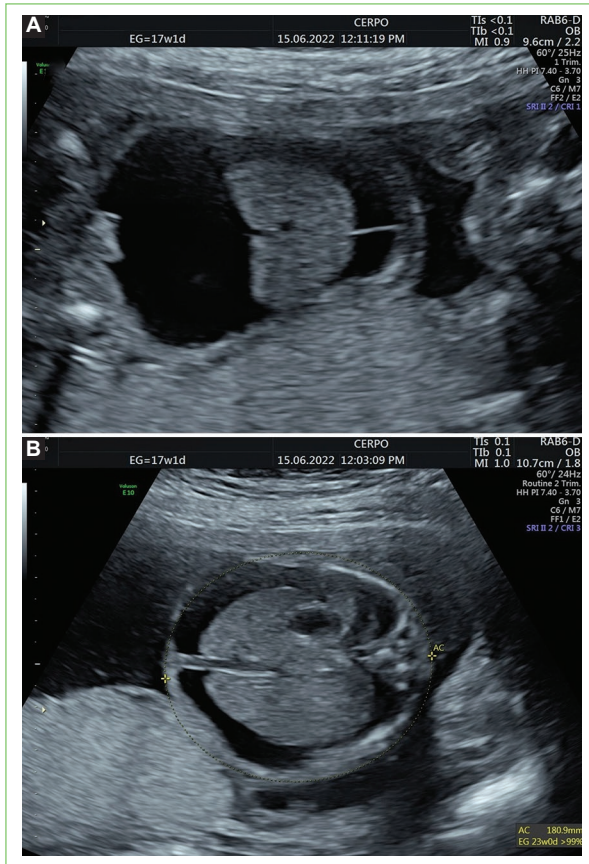


Figura 1. Imagen de ultrasonido a las 17 semanas + 1 día de embarazo en la que se observa derrame pleural bilateral (A) y ascitis importante (A y B).

malformación linfática 6 (ML6) (#MIM 616843) con un patrón de herencia autosómico recesivo. No se identificaron variaciones en el número de copias (CNV) relacionadas con la indicación clínica. Ambas condiciones descritas fueron analizadas en comité perinatal y basándose en descripciones de la literatura no se consideraron patologías de mal pronóstico vital.

Posteriormente, en ambos padres se realiza análisis de mutación puntual por amplificación específica mediante reacción de polimerasa en cadena (PCR) de la región genómica de cada variante de una muestra de sangre periférica, encontrándose que ninguno de los dos es portador de la variante NM_001142864.3:c.7367G>A p.(Arg2456His), sin embargo la madre es portadora en heterocigosis de la variante NM_001142864.3:c.5604dupC p.(Ile1869fs) en el gen *PIEZO1* y el padre no.

Se mantiene en controles ecográficos de forma seriada. El Doppler de arteria cerebral media descarta la presencia de anemia fetal (bajo 1,5 MoM). En la evaluación ecocardiográfica no se detectan anomalías

estructurales salvo la presencia de una vena cava superior izquierda persistente. A las 31 semanas y 6 días el feto presenta un crecimiento sobre percentil 90, hidrotórax bilateral, ascitis a tensión y polihidramnios. Se discutió la posibilidad de terapia prenatal mediante la instalación de derivación toraco-amniótica pero no se consideró, dado que el hidrotórax era leve a la evaluación ecográfica, de difícil acceso para una punción y no era la etiología primaria de la hidropesía. El caso se discute en reunión multidisciplinaria y se decide interrumpir el embarazo mediante cesárea electiva a las 32 semanas de gestación debido a un aumento considerable de la ascitis a tensión y alteración del *ductus* venoso, previa administración de corticosteroides para maduración fetal. Previo a la interrupción por vía alta, con el propósito de facilitar la extracción fetal, evitar el posible traumatismo en el parto y optimizar el manejo posparto, principalmente respiratorio, se realiza paracentesis *in utero*, drenando 300 ml de líquido ascítico.

Se obtiene recién nacido de sexo masculino con un peso de 3.171 g (sobre el percentil 90 de la curva de Alarcón-Pittaluga), talla 47 cm y perímetro craneano de 33,5 cm. El puntaje de Apgar fue de 7 y 9 al minuto y cinco minutos, respectivamente. Al ser evaluado por genetista no se describen dismorfias faciales y solo presenta uñas en vidrio de reloj de manos y pies. Nace con escaso esfuerzo respiratorio, por lo que se inicia apoyo con ventilación a presión positiva sin lograr respuesta, por lo que se decide intubación endotraqueal, conexión a ventilación mecánica e ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales. Desde el punto de vista respiratorio cursa con síndrome de dificultad respiratoria y enfermedad de membrana hialina, requiriendo dos dosis de surfactante. Se realiza drenaje de derrame con tubo pleural, que se complica con neumotórax derecho, requiriendo ventilación de alta frecuencia oscilatoria de forma inicial, progresando de forma paulatina hasta lograr finalmente apoyo solo con oxígeno por naricera y con diagnóstico final de linfangectasia pulmonar. En lo cardiológico presenta hipertensión pulmonar moderada a grave con disfunción ventricular, manejada con óxido nítrico inhalado y milrinona con buena respuesta alcanzando hipertensión pulmonar subsistémica. Desde el punto de vista hematológico presenta anemia moderada (hemoglobina 7,5 g/dl) durante la primera semana de hospitalización que requirió inicialmente transfusión de cuatro unidades de glóbulos rojos; por las características al hemograma y la presencia de hemólisis se diagnostica estomatocitosis congénita destacando reticulocitos de hasta un 40%. En lo neurológico desarrolla hemorragia

intraventricular grado I que evoluciona de forma favorable. Destaca también síndrome colestásico, se realiza colecistectomía y biopsia hepática que informa hepatitis portal moderada con hemosiderosis, que se consideraron en contexto de una hepatitis neonatal. En el seguimiento ambulatorio presenta un retraso del desarrollo psicomotor de patrón atípico con un síndrome hipotónico central leve.

Discusión

Al momento de seleccionar una prueba diagnóstica prenatal existen muchas consideraciones que están basadas en la indicación de la prueba, resultados previos, hallazgos en el ultrasonido, historia familiar e individual, preferencias individuales y costo-efectividad. En general las anomalías cromosómicas son causa del 15 al 20% de las HFNI, sin embargo su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional del diagnóstico de HFNI, siendo de un 50 a 75% cuando la HFNI se diagnostica antes de las 20 semanas, específicamente un 70% antes de las 14 semanas, un 20% entre las 14 y 25 semanas y solo un 4% después de las 25 semanas⁵. Dentro de las aneuploidías, la monosomía X (síndrome de Turner) y la trisomía 21 (síndrome de Down) dan cuenta del 90% en casos de hidropesía, pero se han reportado otras (trisomía 18, trisomía 13, mosaicismo 45X/46XX, triploidía y tetraploidía). Por este motivo la presencia de una HFNI, sobre todo cuando se presenta antes de las 20 semanas, tiene indicación de ofrecer una prueba diagnóstica prenatal con cariotipo, hibridación fluorescente *in situ* (FISH), reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente (QF-PCR) y/o microarreglo que permitirán identificar alguna de las etiologías mencionadas. De obtener un resultado normal, la HFNI tiene varias causas monogénicas conocidas, existen al menos 131 genes que poseen fuerte evidencia como causa de hidropesía, y las variantes en estos genes afectan varios sistemas como linfático, neuromuscular, cardiovascular y hematológico. La presencia de anomalías estructurales en un feto con HFNI puede otorgar pistas acerca de la etiología genética subyacente. La detección de estas anomalías monogénicas requiere de estudios genéticos moleculares, entre los que están: paneles genéticos dirigidos, secuenciación del exoma o genoma, tanto al probando (feto) como al probando y sus padres (estudio en trío). Se resumen sus características en la [tabla 1](#) y su utilidad en el estudio de la hidropesía fetal se discute en los siguientes párrafos.

PIEZO1 codifica para una gran proteína con varios sitios transmembrana, mecanosensible dado que

detecta la presión mecánica del medio para ejercer su función de activar el canal iónico que se encuentra presente en el centro de su estructura. Su nombre deriva del griego *piesi*, que significa presión. Estudios con microscopía crioelectrónica han revelado y caracterizado su estructura. A la fecha, el último y más completo estudio sobre la estructura y función de esta proteína demostró que *PIEZO1* puede cambiar su forma hacia una estructura plana en la membrana plasmática. Esta deformación podría explicar cómo la tensión de la membrana lateral se puede convertir en un cambio de energía libre dependiente de la conformación para activar el canal *PIEZO1* en respuesta a perturbaciones mecánicas⁶. Este gen fue mapeado por primera vez por Nagase et al., encontrándose en *16q24.3*⁷. La proteína codificada se encuentra en múltiples especies, y particularmente en la especie humana, tiene una participación preponderantemente en las membranas de las células del endotelio vascular y linfático fetal, además de estar presentes en la membrana plasmática de los eritrocitos. A nivel fetal, la tensión de cizallamiento (*shear stress*) es un estímulo importante para la maduración y el funcionamiento de la vasculatura placentaria. Estos canales catiónicos *PIEZO1* no selectivos permeables al Ca²⁺ son fundamentales para la detección de la tensión de cizallamiento y la maduración de la vasculatura embrionaria⁸.

Las variantes patogénicas descritas de *PIEZO1* producen dos condiciones bien descritas a la fecha. La primera es la EHD con un patrón de herencia autosómico dominante, que se cree se debe a una ganancia de función del gen, y la segunda es la ML6, con un patrón de herencia autosómico recesivo, secundario a pérdida de función del gen. Ambas condiciones se han relacionado con HFNI con fenotipos similares⁹.

En el caso índice clínico descrito, este presentó dos variantes informadas por el laboratorio como probablemente patogénicas, ambas en estado de heterocigosis. La primera variante descrita en el informe correspondía a NM_001142864.3:c.7367G>A p.(Arg2456His) que al momento de la revisión bibliográfica corresponde a una variante patogénica¹⁰ por los criterios positivos de PM2, PP3 y PP5 de las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Esta variante provoca una mutación de sentido erróneo en la cadena polipeptídica de la proteína, y se ha asociado a ambas enfermedades según el patrón de herencia presentado^{11,12}. Los casos de ML6 pueden presentarse cuando las variantes se encuentran en estado de homocigosis, o en heterocigosis compuesta, como es nuestro caso. La segunda variante descrita fue NM_001142864.3:c.5604dupC

Tabla 1. Estudios genéticos y su utilidad en diagnóstico prenatal

Estudio	¿Qué evalúa?	Consideraciones
Cariotipo	Set completo de cromosomas	Detecta aneuploidías, deleciones o duplicaciones grandes (mayores a 5-10 Mb), traslocaciones, inversiones, anillos y mosaicismos No detecta variación en el número de copias Requiere replicación celular activa (cultivo celular) Obtención de resultado: 21 a 30 días en líquido amniótico
FISH	Sonda diseñada para identificar regiones específicas de un cromosoma	Solo evalúa la región interrogada de la sonda utilizada No requiere de cultivo celular. Obtención de resultados mucho más rápido (48 horas) Necesita de un cariotipo para confirmar y demostrar el tipo de anomalía estructural
QF-PCR	Reacción de polimerasa en cadena de 26 marcadores para detectar aneuploidías en los cromosomas 13, 18, 21 y sexuales	Resultado rápido, no requiere de cultivo celular Solo otorga información de los cromosomas estudiados No detecta anomalías estructurales No detecta mosaicismo
Microarreglo	Análisis genético de todo el genoma humano con una resolución de 30 a 50 kb en regiones de interés Detecta variación en el número de copias menor a 5 Mb	No requiere cultivo celular. Obtención de resultados más rápido Detecta la mayoría de las alteraciones submicroscópicas No detecta traslocaciones o inversiones balanceadas No detecta mosaicismo de bajo grado
Estudio genético dirigido	Presencia o ausencia de variante conocida en un gen único	Identifica la presencia o ausencia de variantes familiares conocidas No evalúa el resto de los genes que podrían asociarse al fenotipo
Panel genético	Evalúa un número de genes que se conoce están asociados o se sospecha su asociación con un fenotipo determinado	Evaluación limitada a un número de genes determinado Poco útil cuando el diagnóstico diferencial es amplio o el fenotipo prenatal es poco claro
Secuenciación del exoma	Evalúa las regiones del genoma que codifican para una proteína (aproximadamente 20.000 genes)	Evalúa genes que podrían no haberse considerado en un panel genético No está diseñado para detectar variación en el número de copias o rearrreglos estructurales Mayor demora en entrega de resultados
Secuenciación del genoma	Evalúa el genoma completo. Incluye secuencias codificantes y no codificantes	Su utilidad en diagnóstico prenatal aún no está clara Aumenta los resultados de significado clínico incierto

FISH: hibridación fluorescente *in situ*; QF-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente.

p.(Ile1869fs), catalogada hasta la fecha como probablemente patogénica por los criterios PSV1 y PM2 del ACMG, es una mutación que genera un cambio en el marco de lectura de la cadena polipeptídica, también asociada a ambas condiciones patológicas. Es importante mencionar que el informe del exoma no revela si las variantes descritas se encuentran en *cis* o en *trans*, por lo que es preciso realizar estudio de segregación a los padres para orientar la causa genética precisa, las cuales pueden generar varios tipos de combinaciones.

En este caso, el estudio de segregación a los padres informó que ninguno de los dos es portador de la variante NM_001142864.3:c.7367G>A p.(Arg2456His), sin embargo la madre es portadora en heterocigosis de la variante NM_001142864.3:c.5604dupC p.(Ile1869fs) en el gen *PIEZO1* y el padre no es portador de esta. Una

hipótesis es que la variante NM_001142864.3:c.7367G>A p.(Arg2456His) se haya originado *de novo* en nuestro caso índice. Para un próximo embarazo de esta pareja existe un riesgo de un 50% de tener un hijo con EHD. Dado que el padre no es portador de ninguna variante patogénica en el gen *PIEZO1* el riesgo de ML6 es bajo, cercano al 1%, por riesgo de mosaicismo germinal paterno o un evento *de novo* en el alelo no afectado.

Hay varios reportes de casos descritos en la literatura sobre HFNI y variantes del gen *PIEZO1*. Chen et al.¹³ reportaron el caso de un feto que presentó hidrotórax a las 30 semanas, y a la semana siguiente presentaba derrame pleural bilateral masivo, edema cutáneo generalizado, ascitis y polihidramnios, en el que los padres solicitaron la interrupción del embarazo. El estudio de exoma en modalidad trío reveló que el probando

presentaba dos variantes del gen *PIEZO1* configurando un estado heterocigoto compuesto, ambas heredadas de cada progenitor. Estas variantes no se habían descrito previamente en la literatura, al igual que en nuestro caso.

Más reciente aún, Han et al.¹⁴ describen el primer caso de una mutación homocigota recesiva con ausencia completa de función de la proteína (variante no descrita previamente), que trajo como consecuencias tres muertes fetales *in utero* a causa de HFNI desde el segundo trimestre, lo cual vendría siendo el caso extremo de gravedad de la pérdida de función de *PIEZO1*.

A la fecha se han informado aproximadamente 15 variantes del gen *PIEZO1* que generan ML6 asociadas a HFNI. Dependiendo del tipo de mutación, la expresividad del cuadro es variable, describiéndose casos de alta incidencia de muerte fetal *in utero*, hasta caso con resolución completa posparto, a otros casos con recidivas intermitentes durante la infancia y vida adulta¹⁵. Con la escasa evidencia reportada, no queda claro qué variantes generan presentaciones más agresivas (muerte fetal *in utero*) vs. aquellas que permiten una vida extrauterina normal¹³.

Hidropesía fetal no inmune y exoma

Un metaanálisis publicado en el año 2015 por el grupo de Bellini¹⁶ reporta que las dos primeras causas de HFNI son cardiológicas e idiopáticas, las cuales se encuentran cercanas al 20%. Le siguen las displasias linfáticas con un 15% y luego las hematológicas, cromosómicas, infecciosas, sindrómicas y síndrome de transfusión feto-fetal, que se ubican bajo el 10% cada una. Creemos que ese 20% de causa idiopática se dilucidará a medida que se genere mayor conocimiento en trastornos monogénicos implicados en el desarrollo de la HFNI.

El estudio de la HFNI de causa genética en nuestro medio se ha limitado principalmente al cariotipo fetal por medio de amniocentesis o cordocentesis, teniendo un rendimiento relativamente alto según las distintas series y que ronda entre un 25 y 33%, en comparación con la afectación de otros sistemas^{17,18}. Al complementar el estudio con análisis de microarreglos cromosómicos (CMA por sus siglas en inglés) el rendimiento diagnóstico global en fetos con malformaciones aumenta en un 6%. En el caso de la HFNI los resultados publicados son limitados. Mardy et al., mediante un análisis retrospectivo de casos, evidenciaron que el CMA no aporta en el diagnóstico genético de la HFNI con cariotipo normal, por lo que no recomiendan su uso en este grupo de pacientes¹⁹.

El exoma aumenta el rendimiento diagnóstico en un 9% en casos de HNI con cariotipo y CMA normal²⁰. Un metaanálisis reciente publicado por Pauta et al. en 2022 evidenció un incremento del rendimiento diagnóstico en los casos de HFNI en un 3 y 19% cuando este se presentaba de forma aislada vs. asociado a anomalías multisistémicas respectivamente²¹. Resulta curioso mencionar que, de todos los sistemas comprometidos en dicho estudio, la HFNI fue la que tuvo el peor rendimiento al complementar el estudio con secuenciación de nueva generación (NGS). Otro estudio publicado por Deng et al.²² evidenció que en una cohorte retrospectiva de 109 casos de HFNI, al ser estudiados con cariotipo por bandejo G, qPCR y molecular (CMA), un 19% presentaba alteración cromosómica numérica o estructural. Al ampliar el estudio con evaluación de CNV aumentaba el rendimiento diagnóstico en un 4,2%. Finalmente, el uso de NGS para evaluar variantes de nucleótido único tan solo aumentaba el rendimiento diagnóstico en otro 4,2%. Finalmente, mencionar los alentadores hallazgos de los dos estudios prospectivos publicados a la fecha de esta revisión. El primero, el estudio FIND de Mone et al.²³, basado en una cohorte ampliada del estudio PAGE²⁰, reporta un incremento global de un 25% en el rendimiento diagnóstico en casos de HFNI con CMA normal (21,4% en casos de HFNI aislada y un 28,6% en casos asociados a afectación de otro sistema). Un metaanálisis realizado en el mismo estudio, incluyendo sus propios datos, reporta un incremento en el rendimiento diagnóstico global de un 29%, destacando un aumento de un 39% en casos de HFNI asociada a otra anomalía fetal estructural. Reportan que las causas monogénicas causantes de la HFNI más frecuentes son las RASopatías, siendo la variante de *PTPN11* la causa en un 44,4% de los casos. El segundo estudio prospectivo, de Sparks et al.²⁴, con 127 casos de HFNI no diagnosticados previamente por cariograma ni por CMA, reveló la causa del fenotipo en un 29% de los casos, un rendimiento similar al publicado por el estudio FIND. Una revisión sistemática reciente reporta que el aumento promedio de la capacidad diagnóstica de WES en casos de fetos con hidropesía con CMA normal es de un 22%, quedando solamente bajo el diagnóstico en fetos con anomalías esqueléticas (53%), neuromusculares (37%) y compromiso multisistémico (29%)²⁵.

En relación con el estudio de la HFNI mediante secuenciación de exoma completo vs. panel de genes dirigidos, un subanálisis²⁶ del último estudio mencionado reportó que utilizando el panel del proveedor que ofrecía la mayor cantidad de genes solo podría haber identificado la causa en el 18% de los casos, comparado con el 29% ya mencionado del WES.

Con base en estos dos últimos grandes estudios creemos que el uso de WES en el estudio de la HFNI con cariotipo normal se justifica ampliamente, a pesar de su alto costo y escasa disponibilidad aún en nuestro medio. En el caso presentado en nuestro trabajo, la identificación de una etiología monogénica específica permitió establecer de forma precisa el pronóstico perinatal, determinar un manejo específico y asesorar a los padres sobre los puntos mencionados y, en último término, la posibilidad de recurrencia en un próximo embarazo.

Conclusiones

A medida que se masifica la NGS, aparecen más reportes de nuevas variantes patogénicas de *PIEZO1*. Por lo tanto, hay recalcar la importancia de completar diagnóstico con WES, a pesar del bajo rendimiento en HFNI, dado que su bajo rendimiento puede deberse a variantes no descritas.

El diagnóstico de precisión prenatal en estos casos nos otorga además de la etiología el pronóstico tanto perinatal como posnatal del individuo, lo que permite en primera instancia asesorar a la madre sobre los posibles desenlaces del embarazo y la posibilidad de recurrencia en futuras gestaciones. Por otra parte, conocer en el periodo antenatal la etiología precisa de la hidropesía fetal posibilita planificar y determinar las condiciones de nacimiento, permitiendo una evaluación dirigida al recién nacido, y complementar su estudio para precisar de forma completa el fenotipo asociado.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente el 11 de julio de 2023. Los padres del paciente otorgaron su consentimiento por escrito para la obtención y publicación de los datos clínicos.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Skoll MA, Sharland GK, Allan LD. Is the ultrasound definition of fluid collections in non-immune hydrops fetalis helpful in defining the underlying cause or predicting outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991; 1:309-12.
- Lee AJ, Bethune M, Hiscock RJ. Placental thickness in the second trimester: a pilot study to determine the normal range. *J Ultrasound Med.* 2012;31:213-8.
- Heinonen S, Ryyänänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:15-8.
- Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e262-8.
- Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S, et al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56:416-21.
- Lin YC, Guo YR, Miyagi A, Levring J, MacKinnon R, Scheuring S. Force-induced conformational changes in Piezo1. *Nature.* 2019;573:230.
- Nagase T, Seki N, Ishikawa KI, Hirokawa M, Ohara O. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. VI. The coding sequences of 80 new genes (KIAA0201-KIAA0280) deduced by analysis of cDNA clones from cell line KG-1 and brain. *DNA Res.* 1996; 3:321-9.
- Morley LC, Shi J, Gaunt HJ, Hyman AJ, Webster OJ, Williams C, et al. PIEZO1 channels are mechanosensors in human fetoplacental endothelial cells. *Mol Hum Reprod.* 2018;24:510-20.
- Nonomura K, Lukacs V, Sweet DT, Goddard LM, Kanie A, Whitman T, et al. Mechanically activated ion channel PIEZO1 is required for lymphatic valve formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:12817-22.
- SNP - NCBI. rs587776988 [Homo sapiens] [Internet]. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information [acceso: 22 oct 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs587776988>
- Houston BL, Zelinski T, Israels SJ, Coghlan G, Chodirker BN, Gallagher PG, et al. Refinement of the hereditary xerocytosis locus on chromosome 16q in a large Canadian kindred. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;47:226-31.
- Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. *Blood.* 2012;120:1908-15.
- Chen Y, Jiang Y, Chen B, Qian Y, Liu J, Yang M, et al. Case report: whole exome sequencing revealed two novel mutations of PIEZO1 implicated in nonimmune hydrops fetalis. *Front Genet.* 2021;12: 684555.
- Han S, Guo X, Wang X, Lin H, Yu Y, Shu J, et al. A novel homozygous missense mutation of PIEZO1 leading to lymphatic malformation-6 identified in a family with three adverse pregnancy outcomes due to nonimmune fetal hydrops. *Front Genet.* 2022;13:856046.
- Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Kouatly HB, Berger SI. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med.* 2021;23:3-12.
- Bellini C, Donarini G, Paladini D, Grazia-Calevo M, Bellini T, Ramenghi LA, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:1082-8.

17. Staebler M, Donner C, van Regemorter N, Duprez L, De Maertelaer V, Devreker F, et al. Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound? *Prenat Diagn.* 2005;25:567-73.
18. Cherian AG, Kamath V, Srivastava V, Danda S, Sebastian T, Beck MM. Spectrum of chromosomal abnormalities detected by conventional cytogenetic analysis following invasive prenatal testing of fetuses with abnormal ultrasound scans. *J Obstet Gynaecol India.* 2022;72:209-16.
19. Mardy AH, Rangwala N, Hernandez-Cruz Y, Gosnell KA, Gonzalez JM, Norton ME, et al. Utility of chromosomal microarray for diagnosis in cases of nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn.* 2020;40:492-6.
20. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet.* 2019;393:747-57.
21. Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multisystem malformations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59:715-22.
22. Deng Q, Fu F, Yu Q, Li R, Li F, Wang D, et al. Nonimmune hydrops fetalis: genetic analysis and clinical outcome. *Prenat Diagn.* 2020;40:803-12.
23. Mone F, Eberhardt RY, Hurles ME, McMullan DJ, Maher ER, Lord J, et al. Fetal hydrops and the Incremental yield of Next-generation sequencing over standard prenatal Diagnostic testing (FIND) study: prospective cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58:509-18.
24. Sparks TN, Lianoglou BR, Adami RR, Pluym ID, Holliman K, Duffy J, et al. Exome sequencing for prenatal diagnosis in nonimmune hydrops fetalis. *N Engl J Med.* 2020;383:1746.
25. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2022;42:662-85.
26. Norton ME, van Ziffle J, Lianoglou BR, Hodoglugil U, Devine WP, Sparks TN. Exome sequencing vs targeted gene panels for the evaluation of nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226:128.e1-128.e11.

Uso del plasma rico en plaquetas como tratamiento para endometrio fino: revisión exploratoria

Use of platelet-rich plasma as a treatment for thin endometrium: an exploratory review

Daniela S. Anzola-Marín¹, Tomás Salamanca-España¹, María J. Montes-Mora¹, Olga I. Restrepo-Castro¹ y Lina A. Gómez^{1,2*}

¹Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana; ²Centro de Investigación Biomédica (CIBUS). Chía, Colombia

Resumen

Se realiza una revisión exploratoria que muestra estudios donde se evalúa el uso del plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo como tratamiento adicional al tratamiento hormonal para aumentar el grosor del endometrio en pacientes con infertilidad relacionada con el grosor endometrial. Realizamos una búsqueda de la literatura desde el año 2015 hasta el 2024 incluyendo estudios que evaluaron mujeres con antecedentes de tratamientos de fertilidad fallidos con métodos convencionales, adicionalmente pérdidas gestacionales y disminución del grosor del endometrio. En la búsqueda de la literatura utilizamos bases de datos como Medline, Scopus y Google Scholar que ayudaron a extraer los trabajos necesarios para la exploración. Adicionalmente usamos términos booleanos para la búsqueda de información que posteriormente se utilizaron en la declaración PRISMA para sintetizar los resultados obtenidos. En los estudios revisados encontramos que el tratamiento hormonal combinado con la aplicación de PRP autólogo podría aumentar el grosor endometrial e impactar positivamente en la fertilidad de las pacientes tratadas. Finalmente, se concluye que son necesarios más estudios de calidad y mayor número de pacientes en los que se incluya el PRP como tratamiento adicional a la terapia hormonal para determinar su repercusión sobre el grosor endometrial.

Palabras clave: Infertilidad femenina. Plasma rico en plaquetas. Medicina regenerativa. Endometrio.

Abstract

The aim of the research is to perform an exploratory review showing studies evaluating the use of autologous platelet-rich plasma (PRP) as an additional treatment to hormonal treatment to increase endometrial thickness in patients with infertility related to endometrial thickness. We conducted a literature search since 2015 to 2024, including studies that evaluated women with a history of failed fertility treatments with conventional methods, additionally gestational losses and decreased endometrial thickness. In the literature search we used databases such as Medline, Scopus and Google Scholar that helped to extract the necessary papers for the exploration. Additionally, we used Boolean terms to search for information that was later used in the PRISMA statement to synthesize the results obtained. In the reviewed studies we found that hormonal treatment combined with autologous platelet-rich plasma application could increase endometrial thickness and positively impact fertility of treated woman. Finally, it is concluded that more quality studies and larger number of patients in which PRP is included as an additional treatment to hormonal therapy are needed to determine its impact on endometrial thickness.

Keywords: Female infertility. Platelet-rich plasma. Regenerative medicine. Endometrium.

*Correspondencia:

Lina A. Gómez
E-mail: lina.gomez3@unisabana.edu.co

Fecha de recepción: 22-12-2023
Fecha de aceptación: 24-07-2024
DOI: 10.24875/RECHOG.23000175

Disponible en internet: 11-10-2024
Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):365-374
www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La infertilidad es una condición caracterizada por el fracaso del embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares, sin tomar medidas anti-conceptivas. Se estima que la tasa de incidencia de infertilidad está entre el 8 y el 12% en parejas en edad reproductiva en todo el mundo. En las mujeres, los factores que impiden la implantación normal y el embarazo, la calidad del embrión y del endometrio, son la causa de la infertilidad¹.

El endometrio es la capa de tejido que recubre el interior del útero. Tiene un papel clave en la consecución de un embarazo clínico, ya que es el lugar donde debe implantarse y desarrollarse el embrión en sus fases iniciales. La receptividad endometrial es la capacidad del útero para permitir que un embrión se implante e iniciar una gestación. El espesor endometrial es un indicador de la receptividad endometrial. Se define como endometrio fino o insuficiente a aquel endometrio que no puede alcanzar un grosor suficiente para la implantación del embrión².

Si bien aún no hay acuerdo sobre cuál es el grosor adecuado que debe tener el endometrio para una receptividad embrionaria adecuada, de forma empírica se reconoce que el valor mínimo sería de 7 mm en presencia de concentraciones séricas adecuadas de estrógenos³.

A nivel histológico, el endometrio está compuesto de dos capas: la funcional y la basal. La basal es aquella que no se modifica durante el ciclo menstrual y en ella se encuentran largas arterias espirales, la capa funcional sí sufre cambios y es la que se descama durante el sangrado menstrual⁴. La fisiopatología del endometrio fino responde a una lesión en la capa basal del endometrio, lo cual disminuye su capacidad de regeneración. Esto puede ser el resultado de etiologías como: a) cirugía intrauterina (legrado de causa obstétrica o puerperal, ablación endometrial, miomectomía o septoplastia); b) iatrogénica (radioterapia pélvica, exposición a dietilestilbestrol); c) consecuencia de endometritis postinfecciosa o postinflamatoria; d) congénita (anomalías müllerianas), y e) idiopática⁵.

Diversos estudios han documentado la prevalencia de endometrio fino, encontrando que se presenta entre el 2,4 y el 8,5% de las mujeres⁶. El endometrio refractario incluye aquel endometrio fino o insuficiente y también el endometrio que presenta adherencias intrauterinas o síndrome de Asherman⁷.

La disminución del grosor de esta capa interna del útero conduce a una condición radical para la fertilidad femenina, ya que, secundaria a la reducción en el grosor,

hay una implantación fracasada causada por un aumento en la impedancia de los flujos arteriales de la vasculatura uterina, un bajo crecimiento epitelial y una expresión disminuida del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Todos los factores mencionados causan un adelgazamiento endometrial y por ende infertilidad⁸.

Se han usado algunos tratamientos para aumentar el grosor endometrial, como la administración de estrógenos exógenos⁹, vitamina E, citrato de sildenafil y l-arginina, con diversos resultados, en la mayoría de los casos poco prometedores¹⁰. Otra estrategia que se ha venido usando es el plasma rico en plaquetas (PRP), un derivado de la sangre rico en proteínas de señalización intercelular y citocinas capaces de intervenir en cada una de las etapas de la regeneración de varios tejidos. El PRP se ha usado como tratamiento alternativo de apoyo a la terapia hormonal para potenciar el engrosamiento del endometrio.

El PRP es un hemoderivado con alto recuento de plaquetas, que se debe procesar en condiciones estériles. Se obtiene mediante una o varias centrifugaciones o aféresis. El PRP debe contener más de 2,5 veces del valor basal del recuento plaquetario para ejercer su función biológica de manera adecuada. El PRP es rico en varios factores de crecimiento que cumplen diferentes funciones. Se ha demostrado que regenera diferentes tejidos, se ha utilizado sustancialmente en ortopedia, odontología, cirugía plástica, dermatología y en curación de heridas de diferentes etiologías, proporcionando un estímulo regenerativo promoviendo la reparación de tejidos con bajo potencial de curación¹¹.

El PRP induce angiogénesis, migración, diferenciación y proliferación celular, acciones mediadas por los numerosos factores de crecimiento y citocinas que liberan los gránulos alfa de las plaquetas cuando son activadas. Los factores de crecimiento incluyen al factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento similar a la insulina 1, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), factor de crecimiento de fibroblastos y VEGF. El mecanismo terapéutico se basa en la capacidad de suministrar cantidades suprafisiológicas de factores de crecimiento esenciales para proporcionar un estímulo regenerativo y promover la reparación en tejidos con bajo potencial de curación¹².

En el contexto del endometrio, se postula que la aplicación de PRP puede favorecer la proliferación celular y mejorar la vascularización, optimizando la receptividad del endometrio¹³.

Uno de los factores de crecimiento que está presente en el PRP es el VEGF, esta proteína regula la neovascularización, es un potente mitógeno de células endoteliales derivadas de arterias y venas¹⁴.

Fisiológicamente el VEGF es producido por células de la teca, granulosa y lúteas. En el folículo, las células de la granulosa son las principales productoras de VEGF, lo que podría generar un gradiente con dirección hacia la membrana basal, favoreciendo el aporte de oxígeno, nutrientes y hormonas a las células de la granulosa. El VEGF puede actuar como un factor de supervivencia para las células de la granulosa y con ello suprimir la atresia de los folículos antrales. Para el endometrio delgado refractario, la angiogénesis y la proliferación celular pueden ser los mecanismos clave que deben mejorarse para estimular el proceso de recuperación. El PDGF es otro factor de crecimiento que tiene varios efectos sobre el endometrio: ejerce un efecto mitogénico en las células del estroma, la decidua y las células epiteliales del endometrio; mejora la síntesis de ADN en las células del estroma endometrial; estimula la quimiotaxis de células del estroma, y promueve motilidad de las células del estroma endometrial¹⁵.

Como hemos mencionado, el espesor endometrial adecuado es un factor clave para que se produzca la implantación y por ende el embarazo. Actualmente existen varios métodos en estudio para mejorar la preparación endometrial, sin embargo aún no existe un método definitivo, es aquí donde el PRP podría considerarse una alternativa, ya que es rico en factores de crecimiento y citocinas que pueden mejorar el crecimiento y la receptividad del endometrio, adicionalmente al obtenerse de una muestra de sangre del propio paciente, se elimina el riesgo de rechazo o enfermedades infecciosas¹⁶.

Intervenciones con PRP autólogo en pacientes con endometrio delgado han mostrado crecimiento del endometrio restaurando su estructura, disminuyendo la fibrosis y aumentando la tasa de implantación¹⁷. El PRP ha sido foco de muchos estudios y sus resultados han llevado a que diferentes especialistas, incluyendo ginecólogos y obstetras, lo vean como una alternativa de tratamiento. El objetivo de este artículo es mostrar algunos estudios en los cuales aplicaron PRP autólogo junto con la administración de estrógenos y los resultados obtenidos con respecto al aumento del grosor del endometrio en pacientes con infertilidad femenina.

Método

Se implementó la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)

para sintetizar los resultados encontrados en revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)¹⁸ (Fig. 1), y posteriormente se siguieron los pasos propuestos por Arksey y O'Malley¹⁹ y revisados por Levac²⁰, los cuales se basan en a) identificación de la pregunta de investigación; b) identificación de estudios relevantes; c) selección de estudios; d) extracción de datos, y e) síntesis e informe de resultados. Se respondió la pregunta de investigación: ¿el uso de PRP autólogo por vía intrauterina, asociado a tratamiento hormonal, en pacientes con infertilidad femenina secundaria a endometrio fino, mejora el grosor endometrial?

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios observacionales analíticos y descriptivos (estudios de cohorte, casos y controles, serie de casos y reportes de caso) en inglés y en español, con límite de tiempo desde 2015 hasta la actualidad. Se incluyeron las bases de datos Medline vía PubMed, Scopus y Google Scholar, empleando términos clave, así como operadores booleanos con el fin de sintetizar los resultados.

Se excluyeron publicaciones teóricas como revisiones sistemáticas o narrativas, guías de manejo clínico, protocolos de revisión y publicaciones sin disponibilidad de resúmenes o al texto completo.

Los artículos incluidos se revisaron a texto completo. Las variables que guiaron la extracción de datos fueron: autores, año de publicación, tipo de estudio, características de la población objeto de estudio, administración de PRP autólogo como terapia coadyuvante. Por último, se realizó una síntesis narrativa de las publicaciones incluidas en nuestra revisión.

Resultados

En la figura 1 se resumen las ocho publicaciones que se incluyeron: estudio piloto (n = 1), estudio de casos (n = 2), estudio transversal (n = 1), ensayo clínico controlado aleatorizado (n = 1) y estudio prospectivo (n = 3). Los hallazgos de cada documento están en la tabla 1.

La primera aproximación a este tema publicada en la literatura fue realizada por Chang et al.²¹, quienes en el año 2015 realizaron un estudio con cinco pacientes infértiles con un grosor endometrial menor a 7 mm, considerando que no eran candidatas adecuadas para fertilización. Las mujeres estudiadas tenían entre 31 y 39 años, para el tratamiento se usó PRP autólogo. El décimo día del ciclo de terapia hormonal se les realizó

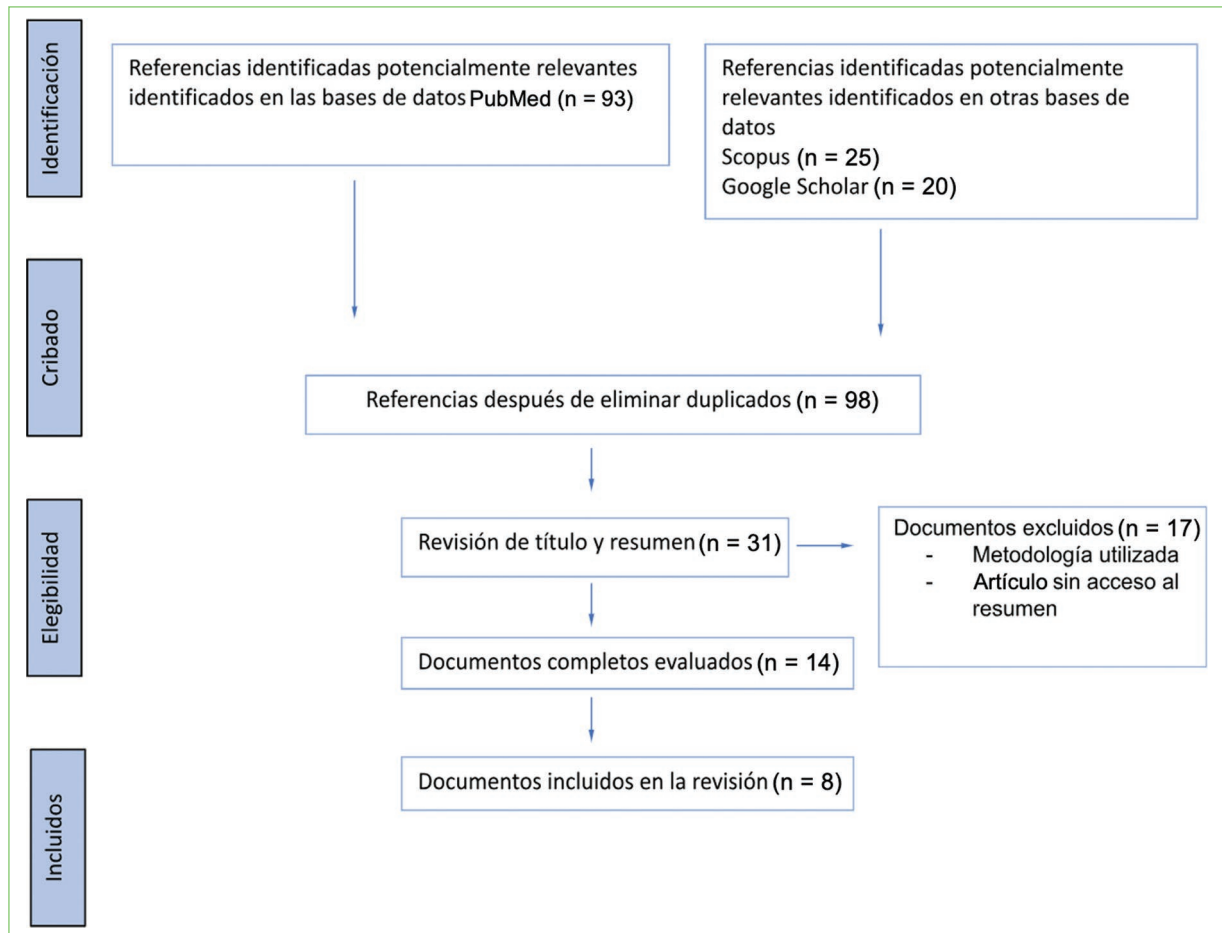


Figura 1. Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) para sintetizar los resultados encontrados en revisiones sistemáticas exploratorias.

el tratamiento con PRP, que se preparó mediante el método Yamaguchi et al.²² Se extrajeron 15 ml de sangre venosa con anticoagulante, se centrifugó y se separaron las capas de la sangre. La capa de plasma se volvió a centrifugar para obtener el PRP, que se infundió en la cavidad uterina con un catéter Tomcat (0,5-1 ml). Evaluaron el grosor endometrial 72 horas después del tratamiento. De las cinco pacientes, cuatro recibieron dos dosis de PRP y una recibió una dosis. En los ciclos de tratamiento de terapia de reemplazo hormonal (TRH) convencional se administró valerato de estradiol, 6 mg/día a partir del día 3 del ciclo menstrual. La dosis aumentó cada cuatro días y la dosis máxima fue 12 mg/día. Al comienzo del estudio las pacientes tenían un grosor endometrial entre 5,9 y 6,6 mm, después del tratamiento el grosor endometrial aumentó en todas las pacientes, alcanzando más de 7 mm. Tres pacientes recibieron la transferencia de dos blastocistos, una paciente recibió un blastocisto y otra recibió dos embriones en etapa de segmentación. Todas

las pacientes tuvieron pruebas de embarazo positivas: dos tuvieron embarazos gemelares y tres tuvieron un saco gestacional intrauterino. Una paciente experimentó un aborto retenido en la novena semana debido a una anomalía cromosómica (45, XO), mientras que los embarazos de las otras cuatro pacientes progresaron normalmente.

Eftekhar et al.²³ realizaron un estudio en el Yazd Research and Clinical Center for Infertility entre septiembre de 2016 y enero de 2017. Este ensayo clínico aleatorizado incluyó 83 mujeres que no tenían buena respuesta endometrial a la TRH estándar (grosor del endometrio < 7 mm). En el grupo de PRP (n = 40), además de la TRH, les infundieron entre 0,5 y 1 ml de PRP en la cavidad uterina el día 13 del ciclo de TRH. Se utilizó sangre autóloga que fue centrifugada en dos pasos para obtener el PRP con una concentración de plaquetas 4-5 veces mayor al recuento basal. Si el espesor del endometrio no aumentaba después de 48 horas, se repetía la infusión de PRP en el mismo ciclo.

Tabla 1. Características de las publicaciones incluidas en la revisión

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Resultado
Yu et al. ²⁹	2024	Estudio prospectivo	116 mujeres infértiles con endometrio delgado (< 7 mm) con al menos una transferencia de embriones fallida	Evaluar el efecto de la infusión intrauterina y la inyección histeroscópica de PRP autólogo en combinación con terapia hormonal en pacientes con un endometrio delgado persistente	La aplicación de PRP por medio de inyección histeroscópica e infusión en la cavidad intrauterina más la terapia hormonal mejoraron el grosor endometrial en pacientes con endometrio fino
Pandey et al. ²⁸	2023	Estudio prospectivo	117 mujeres infértiles con endometrio delgado sometidas a estimulación ovárica con aplicación intrauterina	Evaluar el efecto de la instilación intrauterina de PRP autólogo sobre el grosor y la vascularización del endometrio en pacientes infértiles con endometrio delgado	Los resultados mostraron un aumento de grosor endometrial de $4,66 \pm 0,79$ mm a $7,47 \pm 0,85$ posterior a la aplicación del PRP. Adicionalmente, se aumentó la vascularización del tejido
Efendieva et al. ²⁷	2023	Estudio prospectivo	115 pacientes con endometrio delgado (< 7 mm en la ventana de implantación) e infertilidad	Evaluar la eficacia de las inyecciones controladas histeroscópicamente de PRP autólogo y células endometriales autólogas como tratamiento concomitante con terapia hormonal para mujeres infértiles con endometrio delgado	Los investigadores consideran que las inyecciones de PRP y las inyecciones de células endometriales suspendidas en PRP en el endometrio mejoraron la proliferación celular y la angiogénesis
Thanh et al. ²⁶	2022	Estudio de casos	34 pacientes con endometrio fino con ciclos previos de transferencia de embriones cancelada	Evaluar el efecto del tratamiento con PRP autólogo y terapia hormonal en pacientes con endometrio delgado	28 pacientes consiguieron un aumento en el grosor endometrial con un valor mayor o igual a 7 mm, a los 14 días del tratamiento (42,85%) de las mujeres tuvieron transferencia de embriones congelados exitosa
Baum et al. ²⁵	2021	Estudio piloto	Realizado a 22 pacientes menores de 50 años con endometrio fino (< 7 mm), cavidad uterina en condiciones normales y exclusión con ciertos antecedentes patológicos	Evaluar la efectividad del tratamiento de PRP combinado con tratamientos hormonales convencionales en el engrosamiento endometrial	Se reportó un aumento en el grosor endometrial (> 7 mm), lo que incrementó las tasas de implantación hasta un 63,63% y de embarazo clínico un 50%, además de la mejora en la morfología endometrial
Agarwal et al. ²⁴	2020	Estudio transversal	32 pacientes en edad reproductiva en quienes se canceló transferencia de embriones por un endometrio delgado	Evaluar si el tratamiento con hormonas más la inyección de PRP en la unión endometriometrial guiada por histeroscopia mejoraba el grosor y la vascularización del endometrio	Evidenciaron un aumento del grosor endometrial mayor 7 mm en 24 de las 32 pacientes. La instilación histeroscópica mejora los resultados de la terapia con PRP

(Continúa)

Tabla 1. Características de las publicaciones incluidas en la revisión (*continuación*)

Autores	Año de publicación	Tipo de estudio	Características de la población	Objetivo	Resultado
Eftekhar et al. ²³	2018	Ensayo clínico aleatorizado	83 pacientes con un endometrio fino con una baja respuesta al tratamiento estándar de reemplazo hormonal	Evaluar la efectividad del PRP combinado con terapia hormonal en el tratamiento del endometrio fino	Se observó una mejoría en el grosor del endometrio de las mujeres tratadas con la terapia combinada, pasando de 6,12 mm a 8,67 mm. Las tasas de implantación y embarazo clínico por ciclo fueron significativamente más altas en el grupo PRP ($p = 0,002$ y $p = 0,044$, respectivamente)
Chang et al. ²¹	2015	Estudio de casos	Estudio con 5 pacientes con endometrio fino (grosor < 7 mm)	Evaluar la efectividad del uso del PRP combinado con valerato de estradiol, como terapia de mujeres infértiles con un endometrio fino	Esta terapia promueve el engrosamiento del endometrio. Todas las pacientes tuvieron pruebas de embarazo positivas: dos tuvieron embarazos gemelares y tres tuvieron un saco gestacional intrauterino

PRP: plasma rico en plaquetas.

El grupo control ($n = 43$) solo recibió TRH. Cuando el espesor del endometrio alcanzó ≥ 7 mm, se realizó la transferencia de embriones. En el grupo de pacientes en las que se aplicó PRP hubo un incremento significativo del grosor endometrial en comparación con el grupo de control, especialmente en mujeres que concibieron. Grupo PRP $8,67 \pm 0,4$ mm comparado con el grupo control ($p = 0,001$), con intervalo de valores de $8,04 \pm 0,27$. Las tasas de implantación y embarazo clínico por ciclo fueron significativamente más altas en el grupo PRP ($p = 0,002$ y $p = 0,044$, respectivamente). Los resultados del estudio sugieren que el PRP puede ser una opción viable para tratar el endometrio delgado y mejorar las tasas de éxito en ciclos de transferencia de embriones congelados. El PRP es un procedimiento seguro, con riesgos mínimos de transmisión de enfermedades infecciosas y reacciones inmunológicas, ya que proviene de sangre de la misma paciente.

En el año 2020, Agarwal et al.²⁴ publicaron un estudio transversal en que evaluaron 32 pacientes con edades comprendidas entre 27 y 39 años; buscaban evaluar si la inyección de PRP en la unión endometrial guiada por histeroscopia mejoraba el grosor y la vascularidad del endometrio en casos de transferencia de embriones previamente cancelada debido a un endometrio delgado. Las pacientes recibieron 4 ml de PRP entre los días 7-10 del ciclo menstrual, en la región subendometrial de las cuatro paredes de la

cavidad, además de la administración del PRP, se les suministró acetato de leuprolida a una dosis de 3,75 mg en el día 16 de su ciclo menstrual y valerato de estradiol a una dosis de 6 mg por día y se aumentó, hasta llegar a una dosis de 12 mg por día. Posteriormente midieron el grosor endometrial al día 15 del ciclo menstrual, encontrando que el grosor fue de 7 mm o mayor en 24 de las 32 pacientes, correspondiendo al 75% de la población evaluada. Los investigadores observaron que la instilación histeroscópica de PRP produjo mejoría del grosor del endometrio y mayores tasas de embarazo en casos de transferencia de embriones previamente cancelada debido a un endometrio delgado.

Baum et al.²⁵ realizaron un estudio piloto observacional que incluyó 22 pacientes, menores de 50 años, con endometrio fino refractario (< 7 mm) y normalidad de la cavidad uterina. A las 22 pacientes que recibieron PRP endometrial evaluadas en este estudio se les indicaron ciclos hormonales habituales con valerato de estradiol en dosis de 8 mg/día, a partir del día 2 del ciclo, en dos tomas diarias de 4 mg vía oral cada 12 h. Para la instilación de PRP endometrial, se indicó ayuno de sólidos y lácteos de 6 h, dieta baja en grasas el día anterior y evitar aspirina siete días previos a la obtención de la muestra sanguínea (para no interferir con el procesamiento de la muestra). Obtuvieron 10 ml de sangre periférica, el PRP se procesó por el método de doble centrifugación, obtuvieron 0,9 ml de PRP y fue

activado con 0,1 ml de cloruro de calcio al 10%, justo antes de la instilación endometrial. Hicieron la primera aplicación en fase proliferativa, entre los días 5 a 7 del ciclo menstrual. A las 72 horas las pacientes recibieron una segunda dosis de PRP endometrial con evaluación ecográfica previa a cada instilación. Se reevaluó a las pacientes 72 horas después de la segunda instilación para valorar el grosor y aspecto endometrial, con consecuente inicio de progesterona intravaginal para transferencia embrionaria en caso de haber logrado endometrio mayor a 7 mm. Este estudio mostró resultados positivos con el uso PRP autólogo con respecto al engrosamiento endometrial pasando de un promedio de 5,9 a 7,2 mm. Después del tratamiento con PRP se observó una tasa de implantación del 63,6% y un 50% de embarazo clínico en las pacientes estudiadas. Los investigadores observaron que el uso de PRP endometrial en este grupo de pacientes demostró un efecto favorable en cuanto al grosor endometrial y su morfología, aumentando en forma significativa la tasa de implantación y embarazo.

En el año 2022, Thanh et al.²⁶ estudiaron 34 pacientes en el Military Institute of Clinical Embryology and Histology de Vietnam, de diciembre del año 2020 a marzo de 2021. Dentro de los criterios de inclusión las pacientes seleccionadas debían tener un endometrio menor a 7 mm y haber tenido dos transferencias canceladas de embriones congelados. La aplicación de PRP autólogo obtenido de sangre venosa se realizó en dos momentos, en el noveno día y en el día 12 o 13 del ciclo menstrual; aplicaron un volumen de 0,5 ml de PRP y se infundió en la cavidad uterina con un catéter de inseminación intrauterina. El grosor endometrial se evaluó a los dos días de la infusión por medio de un ultrasonido vaginal. Los resultados de la aplicación del PRP mostraron que 28 pacientes consiguieron un aumento del grosor endometrial con un valor mayor o igual de 7 mm. Previo al tratamiento las pacientes tenían un grosor endometrial de $5,9 \pm 0,8$ mm, posteriormente a la segunda infusión el grosor endometrial mejoró a $7,5 \pm 0,8$ (mín. 7 mm, máx. 9 mm). Después de 14 días del tratamiento, 14 de 28 pacientes (42,85%) tuvieron una transferencia de embriones congelados exitosa que condujo a embarazo. Los investigadores concluyeron que el PRP autólogo mejora el grosor del endometrio y la tasa de embarazo en mujeres con endometrio delgado.

Efendieva et al.²⁷ realizaron un estudio en 2023 en 115 mujeres con endometrio delgado (< 7 mm en la ventana de implantación) e infertilidad. La edad de las pacientes fue en promedio de $34,9 \pm 4,0$ años.

Esta población fue dividida en cuatro grupos: grupo 1 (control, n = 30), terapia de impulsos eléctricos; grupo 2 (n = 42), inyecciones intraendometriales únicas de PRP autólogo durante la fase proliferativa (aplicaron $0,6-0,7 \times 10^{11}$ plaquetas); grupo 3 (n = 38), terapia combinada de impulso eléctrico seguida de inyecciones de PRP en dos ciclos consecutivos, y grupo 4 (n = 5), inyecciones intraendometriales de células endometriales autólogas mínimamente manipuladas en PRP. Los autores afirman que «las probabilidades de embarazo clínico para los grupos 2 y 3 fueron, respectivamente, 2 y 1,8 veces mayores en comparación con el grupo 1, siendo los intervalos de confianza (IC) del 95% para el *odds ratio* (OR) 0,6-7,3 y 0,5-6,9, respectivamente». Las probabilidades de bebés nacidos vivos para los grupos 2 y 3 fueron, respectivamente, 1,8 y 2 veces mayores en comparación con el grupo 1, con intervalo de confianza del 95% (IC95%) para OR de 0,4-8,7 y 0,5-10,0. Las probabilidades de pérdida temprana del embarazo para las pacientes que recibieron terapia conservadora (grupo 1) fueron 2,4 veces mayores (IC95% para OR: 0,1-44,1) en comparación con las pacientes que recibieron inyecciones de PRP autólogo como parte de la terapia. También realizaron biopsias de las células endometriales autólogas, encontraron poblaciones celulares heterogéneas que contenían células estromales y epiteliales. Las inyecciones intraendometriales de PRP tuvieron un impacto significativo en el grosor del endometrio y la microcirculación local en el grupo 2 y el grupo 3. En el grupo 4, las inyecciones de PRP reforzado con células endometriales también facilitaron un aumento significativo en espesor endometrial. Además, midieron los niveles de factores de crecimiento en el PRP, encontrando que el PDGF-BB y el VEGF aumentaron en comparación con el plasma normal. Los investigadores consideran que las inyecciones de PRP y las inyecciones de células endometriales suspendidas en PRP en el endometrio mejoraron la proliferación celular y la angiogénesis.

Pandey et al.²⁸ realizaron un estudio aleatorizado con una muestra de 117 pacientes, divididas en dos grupos: el grupo control (58 pacientes) y el grupo de tratamiento (59 pacientes). Los criterios de inclusión fueron: mujeres de edades entre 21 y 37 años, con un endometrio fino persistente de menos de 7 mm que no respondiera a uno o más ciclos de estimulación con letrozol (a una dosis de 2,5 mg por cinco días). Los criterios de exclusión incluyeron condiciones hematológicas (exceso de sangrado), infecciones virales (VIH, hepatitis B y C), infecciones bacterianas, uso de medicamentos y endometriosis. El análisis estadístico se

realizó utilizando promedios y desviaciones estándar, aplicando la prueba t de Student para la comparación de variables cuantitativas y la prueba de chi cuadrado para las variables cualitativas. A las pacientes del grupo de tratamiento se les administró 0,5-1 ml de PRP en tres ciclos diferentes, utilizando un catéter IUI guiado por ultrasonido para la inserción en la cavidad uterina. Antes de la aplicación, el grosor endometrial promedio fue de $4,66 \pm 0,79$ mm, y después de la tercera aplicación con PRP, el grosor promedio aumentó a $7,47 \pm 0,85$ mm. Se observó un aumento significativo en la vascularización del endometrio. Además, la tasa de embarazo fue significativamente mayor en el grupo tratado con PRP en comparación con el grupo control (18,64 y 6,9, respectivamente). Los autores atribuyen estos resultados a las grandes cantidades de factores de crecimiento que provee el PRP. Además es un tratamiento que es seguro, rentable, fácil de preparar y libre de efectos adversos.

Yu et al.²⁹ realizaron un estudio en el que seleccionaron a 116 pacientes infértiles con un grosor endometrial menor a 7 mm entre los días 11 y 13 de sus respectivos ciclos menstruales. Todas las pacientes estaban en TRH para realizar transferencia de embriones congelados. Dentro de los criterios para la selección, además de tener un endometrio fino (< 7 mm), se incluyó haber suspendido previamente la transferencia de embriones congelados debido a la falta de éxito en la implantación o al grosor endometrial insuficiente. Los criterios de exclusión incluyeron endometriosis, insuficiencia ovárica y condiciones hematológicas como anemia y trombocitopenia. Las pacientes se dividieron en tres grupos: en el primero, compuesto por 55 pacientes, recibieron dos infusiones de 2 ml de PRP con un catéter de transferencia embrionaria en la cavidad uterina, con una diferencia de 48 horas entre infusiones; al segundo grupo, formado por 38 pacientes, se les administró PRP mediante un procedimiento bajo anestesia general por histeroscopia, inyectando 2 ml de PRP en el endometrio a una profundidad de 3-4 mm en cuatro diferentes direcciones (0,5 ml por dirección). Un grupo de 23 pacientes solo recibieron TRH. También se incluyeron 30 pacientes con grosor endometrial normal. En el grupo de infusión intrauterina, el 78,2% de las pacientes lograron un grosor endometrial mayor a 7 mm, con un grosor endometrial al momento de la transferencia de embriones de $8,8 \pm 1,4$ mm. En el grupo con inyección por histeroscopia, el 55,3% de las pacientes presentaron un aumento del grosor endometrial por encima de 7 mm, con un grosor de $8,7 \pm 1,7$ mm en el día de la transferencia de embriones. En el grupo de pacientes que

recibió solo terapia hormonal, el grosor endometrial al momento de la transferencia fue de $6,7 \pm 0,4$ mm. Las tasas de implantación fueron mayores en los grupos que recibieron PRP (27% en infusión y 52% en inyección) en comparación con el grupo que solo recibió terapia hormonal (22%). Asimismo, las tasas de nacimientos mostraron mejores resultados en los grupos con PRP (23% en infusión y 38% en inyección) en contraste con el grupo que solo recibió de terapia hormonal (44%). Los investigadores demostraron que el aumento del grosor endometrial es un factor positivo para la transferencia de embriones, la implantación y el aumento en la tasa de nacimientos en pacientes con endometrio fino.

Discusión

La disminución del grosor endometrial es un problema global que afecta a la fertilidad de algunas mujeres²⁵. Al analizar la evolución temporal de los estudios sobre este tema, se observa un aumento progresivo en el tamaño del número de pacientes incluidas en los estudios más recientes. Investigaciones como la de Chang et al.²¹ fueron pioneras en la aplicación del PRP en pacientes ginecológicas. Otros estudios como los de Zadehmodarres³⁰ y Aghajanova³¹, que tenían pocos pacientes o estudios de casos, continuaron mostrando resultados positivos del uso del PRP en combinación con TRH en pacientes con endometrio fino.

El PRP posee plaquetas en altas concentraciones que al activarse liberan factores de crecimiento de sus gránulos alfa, estas proteínas juegan importantes papeles en la proliferación celular, la angiogénesis y promueven la migración de células del estroma endometrial a las áreas uterinas lesionadas, y conduce a la regeneración uterina en condiciones como el endometrio fino³².

Las células madre mesenquimales pueden derivarse de la sangre menstrual, estas células tienen alto potencial de diferenciarse, baja tumorigenicidad y baja inmunogenicidad, sin embargo también hay estudios que describen su diferenciación bajo inducción de estradiol³³. En este caso la proliferación de estas células madre podría darse por las proteínas provenientes del PRP³³.

Eftekhar et al.²³ determinaron que el contenido de los gránulos plaquetarios está dado por varios factores de crecimiento, entre ellos el VEGF, que cumple un rol fundamental en la angiogénesis. Esta función es determinante en el desarrollo de un folículo dominante, formación del cuerpo lúteo y el crecimiento endometrial, el VEGF se expresa en el endometrio y regula su vascularización.

Teniendo en cuenta que el PRP posee tantos factores de crecimiento y las concentraciones dependen de cada individuo, hay razones para inferir que la respuesta es variable en cada paciente. Podríamos considerar que uno de los factores de crecimiento implicados en la mejoría de la vascularización es el VEGF, podríamos pensar en usar solo este factor de crecimiento, en una producción recombinante, para mejorar la angiogénesis, esta función es determinante en el desarrollo de un folículo dominante, formación del cuerpo lúteo y el crecimiento endometrial.

Otras proteínas presentes en el PRP como el EGF, el PDGF y el TGF, junto con varias citocinas, son intermediarios de múltiples procesos durante el desarrollo del endometrio como la proliferación, diferenciación celular, comunicación celular y modulación del sistema inmunitario, destacando la comunicación celular, proceso llevado a cabo mediante la interacción entre las células del endometrio y las células inmunitarias. Asociadas a estos procesos están las interleucinas (IL) 8, 1 y 6²⁵, que llegan a ser indispensables para la modulación de procesos inmunitarios durante todo el proceso del crecimiento del endometrio.

Esto sugiere que el PRP tiene un alto potencial de estimular la diferenciación de las células madre mesenquimales del endometrio, en tipos celulares que son necesarios para su regeneración y crecimiento, convirtiéndolo en una posible alternativa para mejorar la calidad y espesor del endometrio en pacientes con endometrio delgado.

La investigación sobre técnicas de aplicación de PRP en el campo de la ginecología representa un nuevo reto para mejorar continuamente la eficacia de este tratamiento. Yu et al. compararon dos métodos de aplicación de PRP (inyección por histeroscopia e infusión), encontrando que ambos métodos podrían aumentar el espesor del endometrio, pero la inyección histeroscópica pareció brindar un mejor resultado. Explorar y evaluar diferentes modos de aplicación puede conducir a la optimización de técnicas que mejoren el grosor endometrial y, en consecuencia, el éxito en la medicina reproductiva²⁹.

El PRP podría ser una buena opción coadyuvante al tratamiento hormonal para aumentar el grosor endometrial por sus características y funciones biológicas, al ser autólogo evita la posibilidad de contraer infecciones y rechazo inmunitario. Es fundamental mantener las condiciones de buenas prácticas de manufactura al procesarlo, que aseguren la esterilidad del producto y el recuento de plaquetas. Adicionalmente, el PRP es fácil de obtener y con bajos costos operativos, sin embargo, dado los pocos estudios actuales y el bajo

muestreo que se utiliza en estos, es difícil probar el potencial beneficio del PRP como tratamiento coadyuvante para endometrio fino de diversos orígenes.

Conclusiones

Desde la introducción de la fertilización *in vitro* y transferencia de embriones (FIV-TE), la tecnología ha evolucionado rápidamente y la tasa de embarazo con FIV-TE ha aumentado significativamente. Sin embargo, el endometrio delgado o dañado sigue siendo un problema sin resolver en el tratamiento de pacientes con infertilidad. Se han intentado varios tratamientos para restaurar la receptividad endometrial, incluyendo la administración de estrógenos exógenos vitamina E, citrato de sildenafil y pentoxifilina. Las pacientes con endometrio delgado refractario que no responden a estos tratamientos no tienen muchas opciones, y un endometrio con un grosor inferior a 7 mm se considera que no es óptimo para la implantación del embrión y se relaciona con una baja tasa de embarazo. Actualmente se ha progresado en el tratamiento de endometrios delgados mediante métodos que inducen proliferación celular, diferenciación, quimiotaxis y angiogénesis como el uso de PRP y más recientemente terapia con células madre.

A partir de esta revisión de la literatura en torno al uso del PRP como método concomitante con el tratamiento hormonal para tratar el endometrio fino, encontramos resultados prometedores relacionados con el aumento del grosor del endometrio. El PRP es rico en factores de crecimiento que estarían aumentando la receptividad endometrial, el hecho de que el PRP provenga de la misma paciente elimina riesgos de adquirir infecciones, pero está sujeto a la cantidad de factores de crecimiento y proteínas que cada individuo posee en sus plaquetas; esta diversidad biológica puede estar relacionada con la diferencia en los resultados al tratamiento.

El tratamiento del endometrio delgado continúa siendo un desafío y se requieren más investigaciones que incluyan terapia celular y molecular. También son necesarios más estudios para determinar la preparación más adecuada del PRP, las dosis correctas de PRP y los métodos más adecuados de aplicación para tratar eficazmente la infertilidad relacionada con alteraciones del endometrio.

Financiamiento

Los autores declaran haber recibido apoyo de la Universidad de La Sabana para la realización de este artículo por medio del proyecto de investigación código: MED-247-2018.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril.* 2019;111:611-7.
- El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khairy M, Sunkara K, Seed P, Khalaf Y, et al. The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril.* 2008;89(4):832-9.
- Vicens-Vidal M, Castel Seguí AB, Amengual Vila J, Michailova Niktovenko L, Moles García L, Bagur Agulló A, et al. Manejo de endometrio refractario en las pacientes que recibieron técnicas de reproducción asistida: presentación de 2 casos clínicos. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica.* 2022;9(3):100122.
- Catt JW, Henman M. Toxic effects of oxygen on human embryo development. *Hum Reprod.* 2000;15(suppl 2):199-206.
- Santana Suárez MA, Álvarez Sánchez M, Machado Rider Y, Pérez Matos C, Torres Afonso A, Roldán Gutiérrez L. Tratamiento con plasma autólogo rico en plaquetas en una paciente estéril con un endometrio refractario. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana.* 2017;34(2):23-7.
- Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, et al. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(4):416-26.
- Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJC, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530-41.
- Miwa I, Tamura H, Takasaki A, Yamagata Y, Shimamura K, Sugino N. Pathophysiologic features of "thin" endometrium. *Fertil Steril.* 2009;91(4):998-1004.
- Chen MJ, Yang JH, Peng FH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J Assist Reprod Genet.* 2006;23(7-8):337-42.
- Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril.* 2010;93(6):1851-8.
- Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG, et al. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009;15(4):625-34.
- Lang S, Loibl M, Herrmann M. Platelet-rich plasma in tissue engineering: hype and hope. *Eur Surg Res.* 2018;59:265-75.
- El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol.* 2007;78(4):661-9.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J.* 1999;3:9-22.
- Berisha B, Schams D, Kosmann M, Amselgruber W, Einspanier R. Expression and tissue concentration of vascular endothelial growth factor, its receptors, and localization in the bovine corpus luteum during estrous cycle and pregnancy. *Biol Reprod.* 2000;63:1106-14.
- Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril.* 2011;95(6):2123.e13-2123.e17.
- Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):42-8.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19-32.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5(1):69.
- Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(1):1286-90.
- Yamaguchi R, Terashima H, Yoneyama S, Tadano S, Ohkohchi N. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. *J Surg Res.* 2012;173:258-66.
- Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):810-3.
- Agarwal M, Mettler L, Jain S, Meshram S, Günther V, Alkatout I. Management of a thin endometrium by hysteroscopic instillation of platelet-rich plasma into the endomyometrial junction: a pilot study. *J Clin Med.* 2020; 9(9):2795.
- Baum E, Azas Y, Castro F, Pasqualini RA, Pasqualini RS, Vielma Vinci V. Utilización de plasma rico en plaquetas en endometrio fino refractario. *Infertilidad.* 2021;36(1).
- Thanh TN, Van AH, The ST, Ngoc L Do, Thi HD, Van TQ, et al. Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on patients with thin endometrium. *Rev Cub Med Mil.* 2022;51(2):e02201802.
- Efendieva Z, Vishnyakova P, Apolikhina I, Artemova D, Butov K, Kalinina E, et al. Hysteroscopic injections of autologous endometrial cells and platelet-rich plasma in patients with thin endometrium: a pilot randomized study. *Sci Rep.* 2023;13(1):945.
- Pandey D, Bajaj B, Kapoor G, Bharti R. Intrauterine instillation of autologous platelet-rich plasma in infertile females with thin endometrium undergoing intrauterine insemination: an open-label randomized controlled trial. *AJOG Global Reports.* 2023;3(2):100172.
- Yu TN, Lee TH, Lee MS, Chen YC, Chen CI, Cheng EH, et al. Intrauterine infusion and hysteroscopic injection of autologous platelet-rich plasma for patients with a persistent thin endometrium: a prospective case-control study. *J Clin Med.* 2024;13(10):2838.
- Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(1):54-6.
- Aghajanova L, Cedars MI, Huddleston HG. Platelet-rich plasma in the management of Asherman syndrome: case report. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(5):771-5.
- Silvia E. Castro Piedra, Arias-Varela Karla A. Platelet rich plasma update. *Acta Med Costarric.* 2019;61(4).
- Wang X, Liu L, Mou S, Zhao H, Fang J, Xiang Y, et al. Investigation of platelet-rich plasma in increasing proliferation and migration of endometrial mesenchymal stem cells and improving pregnancy outcome of patients with thin endometrium. *J Cell Biochem.* 2019; 120(5):7403-11.

Diagnóstico ecográfico de placenta succenturiata: a propósito de un caso clínico

Ultrasound diagnosis of placenta succenturiata: about a clinical case

Florencia Brito-González^{1*} y Sebastián Montecinos²

¹Departamento de Postítulo, especialidad Ginecología y Obstetricia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso; ²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

Resumen

Introducción: La placenta succenturiata (PS) es una malformación placentaria poco frecuente cuya prevalencia es del 1,2%. Se presenta morfológicamente con un lóbulo principal y uno o varios lóbulos accesorios de diverso tamaño unidos entre sí mediante vasos sanguíneos. Los principales factores de riesgo corresponden a la edad materna avanzada y la fertilización in vitro. El diagnóstico se realiza clínicamente posterior al alumbramiento. La PS presenta riesgos obstétricos importantes como la hemorragia posparto e infección por retención de lóbulo accesorio. **Presentación de caso:** Se presenta el caso clínico de una mujer de 35 años, múltipara de uno, cursando embarazo único con diagnóstico de restricción de crecimiento fetal y Rh (-) no sensibilizada. A las 26 + 6 semanas se detecta una malformación placentaria con un cuerpo placentario posterior y lóbulo accesorio por cara anterior conectado con vasos arteriovenosos en fondo uterino, hallazgos compatibles con PS. A las 37 + 6 semanas la paciente presenta un parto vaginal conducido, en el alumbramiento se corrobora el diagnóstico de PS. **Conclusión:** La PS es una malformación poco frecuente y subdiagnosticada que presenta riesgos obstétricos importantes. Es fundamental el diagnóstico ecográfico anteparto de las malformaciones placentarias para evitar resultados maternos y fetales desfavorables.

Palabras clave: Placenta succenturiata. Malformaciones placentarias. Ecografía obstétrica.

Abstract

Introduction: Placenta succenturiata (PS) is a rare placenta abnormalities whose prevalence is 1.2%. It appears morphologically with a main lobe and one or several accessory lobes of various sizes joined together by blood vessels. The main risk factors correspond to advanced maternal age and in vitro fertilization. The diagnosis is made clinically after delivery. PS presents important obstetric risks such as postpartum hemorrhage and infection due to retained accessory lobe. **Case presentation:** It is presented the case of a 35-year-old woman, multiparous of 1, in single pregnancy with a diagnosis of fetal growth restriction and Rh (-) not sensitized. At 26 + 6 weeks a placental malformation is detected with a posterior placental body and accessory lobe on the anterior surface connected to arteriovenous vessels in the uterine fundus, findings compatible with PS. At 37 + 6 weeks the patient had a vaginal delivery; at delivery the diagnosis of PS was confirmed. **Conclusion:** PS is a rare and underdiagnosed placental malformation that presents significant obstetric risks. Antepartum ultrasound diagnosis of placenta abnormalities is essential to avoid unfavorable maternal and fetal outcomes.

Keywords: Placenta succenturiata. Placenta abnormalities. Obstetric ultrasound.

*Correspondencia:

Florencia Brito-González
E-mail: ffbritog@gmail.com

Fecha de recepción: 24-01-2024

Fecha de aceptación: 15-03-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.24000013

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):375-378

www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La placenta es un órgano con funciones inmunitarias, endocrinas, de transporte y fisiológicas que son cruciales para mantener un embarazo normal. El desarrollo placentario es esencial para el crecimiento fetal normal¹. Sin embargo, la placentación es un proceso complicado, pudiendo variar en forma, ubicación y tamaño^{1,2}. Debido a su función crítica en la circulación sanguínea y oxigenación, las variantes placentarias pueden provocar graves complicaciones^{2,3}.

La placenta succenturiata (PS) es una malformación placentaria cuya prevalencia es del 1,2%^{2,3}. Se presenta morfológicamente con un lóbulo principal, en el cual habitualmente se inserta el cordón umbilical, y uno o varios lóbulos accesorios de diverso tamaño, unidos entre sí mediante vasos sanguíneos^{4,5}. Los principales factores de riesgo para presentar una malformación placentaria corresponden a la edad materna avanzada y la fertilización *in vitro*⁶.

La PS presenta riesgos obstétricos importantes, como el parto prematuro, el desprendimiento de placenta, la hemorragia posparto, infección y cesáreas por registros no tranquilizadores durante el trabajo de parto^{2,7}. El diagnóstico principalmente se realiza en el puerperio inmediato de forma incidental y posterior al alumbramiento^{8,9}. No obstante, el uso sistemático de la ultrasonografía obstétrica y el aumento en la calidad de equipos de ultrasonografía podría favorecer el diagnóstico prenatal de esta patología¹⁰.

Se presenta un caso clínico donde se realiza el diagnóstico ecográfico de PS y posteriormente se confirma clínicamente en el alumbramiento inmediato. Este caso pone en evidencia los beneficios de conocer el diagnóstico prenatal de PS, que permite tomar medidas en el parto y en el alumbramiento para evitar graves complicaciones.

Caso clínico

Se presenta el caso clínico de una mujer de 35 años, multipara de uno, cursando embarazo único con diagnóstico de pequeño para la edad gestacional (PEG) y Rh (-) no sensibilizada. Paciente en controles ecográficos seriados cada dos semanas desde las 22 semanas por feto PEG, en crecimiento entre el percentil 3 y 10, según curvas de Alarcón y Pittaluga, con anatomía normal y Doppler de arterias uterinas y Doppler de arteria umbilical normal. La paciente acude a ecografía transabdominal a las 26 + 6 semanas, donde se pesquiza una imagen isoecogénica de forma redondeada

localizada en la cara posterior del útero, sugerente de un lóbulo placentario principal en el cual se observa claramente el ingreso del cordón umbilical. Al mismo tiempo se observa una imagen isoecogénica redonda de menor tamaño en la cara anterior del útero, sugerente de un lóbulo accesorio. Se identifica al Doppler color vasos arteriovenosos que conectan ambos lóbulos entre sí en el fondo uterino. Hallazgos compatibles con PS (Fig. 1). Se procede a buscar dirigidamente la presencia de vasos no protegidos por cordón umbilical o placenta entre el polo cefálico del feto y el orificio cervical interno; como también se busca dirigidamente la inserción del cordón en la placenta, se logra descartar la presencia de vasa previa e inserción no velamentosa del cordón. Se explica a la paciente el diagnóstico de PS y se programan controles ecográficos con Doppler de los vasos umbilicales semanales con el objetivo de buscar activamente una posible vasa previa. Dado el antecedente de PEG con Doppler materno y fetal normal, se indica continuar con el embarazo hasta las 40 semanas con vía de parto vaginal.

A las 37 + 6 semanas la paciente inicia trabajo de parto de forma espontánea, logrando un parto vaginal conducido con un recién nacido sano de 2.324 gramos, 46,5 cm y Apgar 8-9. Se realiza alumbramiento completo, sin incidentes. Se revisa la placenta y se identifica un lóbulo placentario principal conectado al cordón umbilical y otro lóbulo accesorio de menor tamaño conectado al lóbulo principal mediante vasos sanguíneos accesorios, siendo estos hallazgos compatibles clínicamente con una PS (Fig. 2). La paciente evoluciona de forma favorable, completa cuidados del puerperio inmediato y mediato sin complicaciones, y es dada de alta junto con su recién nacido.

Discusión

La placenta está conformada por un disco placentario, membranas extraplacentarias y el cordón umbilical¹. Se ha propuesto que las anomalías placentarias se originan en el primer trimestre a partir de anomalías vasculares, esto también podría explicar las anomalías en el lugar de inserción del cordón umbilical². Es una patología subdiagnosticada y subreportada en nuestro medio, en Latinoamérica existen escasos reportes de casos de esta patología¹¹.

Ecográficamente la placenta se presenta con ecogenicidad homogénea y ligeramente hiperecogénica respecto al miometrio subyacente durante el primer y principios del segundo trimestre del embarazo¹⁰.

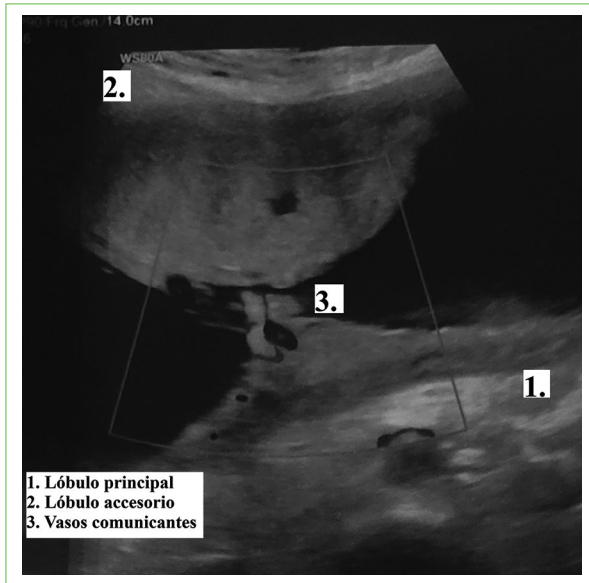


Figura 1. Ecografía transabdominal realizada a las 26 + 6 semanas donde se observa placenta con lóbulo accesorio por cara anterior conectada por vasos arteriovenosos al Doppler.

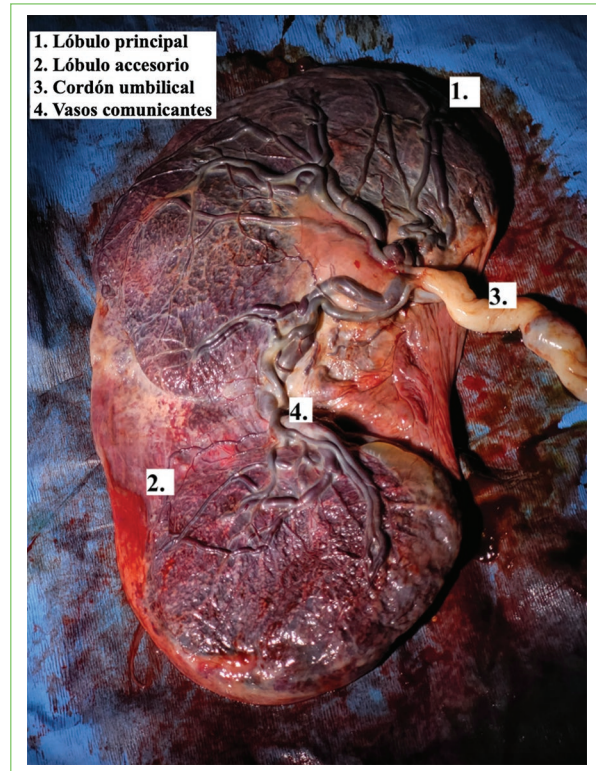


Figura 2. Se presenta placenta succenturiata inmediatamente posterior al alumbramiento. Se logra reconocer placenta con lóbulo accesorio conectados entre sí por vasos arteriovenosos.

Con el progreso de la gestación se vuelve más isocogénica, logrando un espesor no mayor a 4 cm en el segundo trimestre y a 6 cm en el tercer trimestre^{12,13}. Es de suma importancia la valoración ecográfica de la placenta durante el embarazo, se debe establecer la localización, descartar la existencia de tejido placentario accesorio, evaluar el punto de inserción del cordón en la placenta y determinar la relación entre la placenta y el orificio cervical interno².

Se ha descrito que la PS es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la vasa previa, por lo que es fundamental buscar dirigidamente la presencia de vasos fetales desprotegidos de cordón umbilical o placenta en el segmento uterino inferior u orificio cervical interno para así planificar de forma oportuna la interrupción por vía alta del embarazo a las 34-36 semanas¹⁴⁻¹⁶.

Las malformaciones placentarias presentan gran morbilidad en el embarazo y en el parto^{2,3,14}. Al presentar la PS uno o más lóbulos accesorios, estos pueden estar asociados a inserciones velamentosas de cordón, y además puede presentar comunicaciones vasculares entre los lóbulos presentando un alto riesgo de ruptura en el momento de la amniorraxis⁸. También se ha descrito el riesgo de la retención de un lóbulo después del alumbramiento, dando lugar a hemorragia o infección^{3,4}.

Debido a este riesgo de hemorragia grave, todas las unidades obstétricas deben contar con las

instalaciones, el personal y el equipo para manejar esta emergencia adecuadamente y con un enfoque multidisciplinario⁴.

En este caso se realizó un reconocimiento oportuno ultrasonográfico de PS, lo cual permitió un mejor manejo del embarazo y el parto. Se debe alentar la publicación de casos de malformaciones placentarias, puesto que hasta la fecha aún no existen datos respecto a la incidencia y las repercusiones perinatales de esta patología en nuestro medio.

Conclusión

El diagnóstico ecográfico anteparto de PS nos debe obligar a descartar la presencia de vasa previa y al mismo tiempo nos debe impulsar a preparar y planificar el parto con el objetivo de disminuir el riesgo de hemorragia posparto y mejorar los resultados perinatales y maternos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 2nd ed. Nueva York, NY: Springer; 2013. pp. 13-21.
2. Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):654-68.
3. Suzuki S, Igarashi M. Clinical significance of pregnancies with succenturiate lobes of placenta. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(4):299-301.
4. Ma J-S, Mei X, Niu Y-X, Li Q-G, Jiang X-F. Risk factors and adverse pregnancy outcomes of succenturiate placenta: A case-control study. *J Reprod Med.* 2016;61(3-4):139-44.
5. Cavaliere AF, Rosati P, Ciliberti P, Buongiorno S, Guariglia L, Scambia G, et al. Succenturiate lobe of placenta with vessel anomaly: a case report of prenatal diagnosis and literature review. *Clin Imaging.* 2014;38(5):747-50.
6. Steizl PW, Yadav G, Perley L, Silasi M. Early sonographic detection of a succenturiate placenta after IVF in a 42-year-old woman with multiple comorbidities. *BMJ Case Rep.* 2017;bcr-2017-222189.
7. Stickler M, Graham SM, Conway R, Franks AM. Succenturiate placental lobe abruption: a placental pathology complicating a dangerous delivery. *Marshall J Med.* 2022;9(1).
8. Kumari S, Giri G. Succenturiate placenta: an incidental finding. *J Case Rep Images Gynecol Obstet.* 2015;1:1-4.
9. Manohar R, Lalitha S, Pradeep M. Succenturiate placenta - An unusual case presentation. *J Dent Sci.* 2014;13(9):5-7.
10. Dashe y Barbara JS, Hoffman L. Evaluación ecografía de la placenta, las membranas y el cordón umbilical. Callen. *Ecografía en obstetricia y ginecología.* 6a. Edición. Edit. Elsevier; 2017. Capítulo 19 pp. 674-703.
11. Moreno Santillán AA, Arriaga López A, Martínez Adame LM. Placenta succenturiata. Reporte de un caso. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex.* 2018;61(2):37-41.
12. Shipp TD. Sonographic evaluation of the placenta. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D, eds. *Diagnostic Ultrasound.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2011. pp. 1465-1494.
13. Detweiler M, Downs E. Sonographic detection of placenta percreta with associated placenta previa and succenturiate lobe. *J Diagn Med Sonogr.* 2021;37(2):194-9.
14. Matsuzaki S, Ueda Y, Matsuzaki S, Sakaguchi H, Kakuda M, Lee M, et al. Relationship between abnormal placenta and obstetric outcomes: A meta-analysis. *Biomedicines.* 2023;11(6):1522.
15. Patra S, Mistry PK, Dutta M, Das I. Placenta Previa with succenturiate placenta-delivered with a living healthy baby. *Bangladesh J Obstet Gynaecol.* 2016;30:116-8.
16. Gagnon R. No. 231-guidelines for the management of Vasa previa. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(10):e415-21.

Embarazo abdominal avanzado: retos en el manejo. Un reporte de caso y revisión de la literatura

Advanced abdominal pregnancy: management challenges. A case report and review of the literature

Alexander Salazar-Reviakina*, Kelly M. Agudelo-Cañón, Laura C. Montoya-Hurtado,
Luis O. Puentes-Puentes y Viviana Amaya

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: El embarazo ectópico se desarrolla en el 2% de todas las gestaciones a nivel mundial, de las cuales aproximadamente el 1,3% ocurre de forma abdominal. El presente artículo expone un caso de embarazo abdominal avanzado diagnosticado en la semana 18, el cual progresó de forma adecuada hasta su finalización en semana 33, obteniéndose un nacido vivo. **Presentación de caso:** Se realizó una búsqueda de la literatura en dos bases de datos diferentes, ambas en inglés. **Resultados:** Se obtuvieron 65 artículos relacionados con la revisión de tema, encontrándose 30 casos de embarazo abdominal avanzado reportados en los últimos 10 años. **Conclusiones:** Se realiza un análisis del diagnóstico, manejo y posibles complicaciones de casos como el reportado en este artículo.

Palabras clave: Embarazo ectópico. Embarazo abdominal. Informes de caso.

Abstract

Introduction: Ectopic pregnancy presents in 2% of all pregnancies worldwide, of which approximately 1.3% occur abdominally. This article presents a case of advanced abdominal pregnancy diagnosed at week 18, which progressed adequately until week 33, obtaining a live birth. **Case presentation:** A search of the literature was carried out in two databases, both in English. **Results:** Sixty-five articles were found related to the topic review, including 30 cases of advanced abdominal pregnancy reports in the last 10 years. **Conclusions:** An analysis of the diagnosis, management, and possible complications of cases such as the one reports in this article is carried out.

Keywords: Ectopic pregnancy. Abdominal pregnancy. Case reports.

*Correspondencia:

Alexander Salazar-Reviakina

E-mail: alexander_salazar@javeriana.edu.co

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 11-01-2024

Fecha de aceptación: 07-05-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.24000007

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):379-388

www.rechog.com

Introducción

El embarazo ectópico corresponde al 1-2% de todas las gestaciones, siendo el embarazo abdominal el 1% de este tipo, con una incidencia entre 1/10.000 y 1/30.000^{1,2}. Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos: en el primero la fertilización del óvulo ocurre *de novo* en cavidad abdominal, mientras que el secundario ocurre por la ruptura de un embarazo ectópico tubárico u ovárico, liberando el producto de la gestación a la cavidad abdominal³. El sitio de implantación puede comprometer cualquier tejido y órgano abdominal, los cuales incluyen el epiplón, la pared lateral pélvica, el ligamento ancho, el fondo de saco posterior, los órganos abdominales, vasos pélvicos y diafragma⁴. Se han descrito factores de riesgo como el antecedente de embarazo ectópico, esterilización tubárica, enfermedad pélvica inflamatoria, cirugía reconstructiva, recanalización de trompas y dispositivo intrauterino⁵.

A continuación se describe el caso de una paciente con diagnóstico prenatal de embarazo abdominal desde semana 18 y manejo expectante hasta semana 32. Dada la localización y características de este embarazo abdominal, se logró realizar un procedimiento quirúrgico sin complicaciones, obteniendo un recién nacido pretérmino, con evolución satisfactoria.

Presentación del caso

Paciente de 32 años G4P3C2V3, sin antecedentes patológicos de importancia, valorada inicialmente en un hospital regional, en el cual se documentó embarazo abdominal de 18 semanas, por medio de ultrasonografía, con deseo de continuar la gestación, por lo que permaneció hospitalizada en esta institución para vigilancia clínica y manejo expectante, recibiendo maduración pulmonar en semana 24 con refuerzo en semana 31. Al cumplir 31 6/7 semanas, fue remitida a nuestro hospital para realización de manejo quirúrgico.

Al ingreso se realizó una ecografía obstétrica reportando un embarazo abdominal de 33 1/7 semanas por biometría localizado a nivel de hemiabdomen derecho con peso estimado fetal de 2.073 gramos, sin evidencia de líquido amniótico, útero sin feto en su interior, placenta a nivel de pared lateral derecha uterina, sin poder delimitarse ni establecer los órganos comprometidos con la vascularización de esta. Se realiza angiografía abdominal, la cual evidenció embarazo extrauterino con feto único, de localización tubárica derecha, sin evidencia de compromiso de arteria aorta o grandes vasos (Fig. 1).

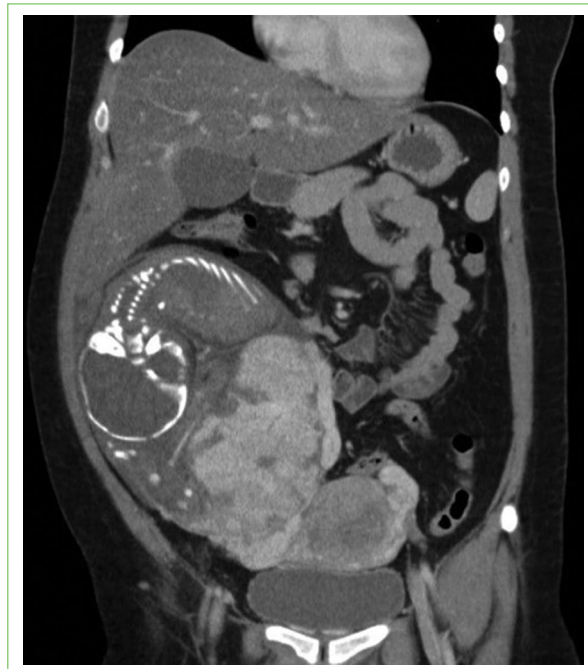


Figura 1. Plano coronal de abdomen y pelvis en angiotomografía. Evidencia feto extrauterino con placenta en el aspecto inferior y medial del saco que pierde plano de clivaje con la región lateral derecha del fondo y cuerpo uterino sin evidencia de compromiso de arteria aorta o grandes vasos.

De acuerdo con estos hallazgos, durante la fase de planeación prequirúrgica se consideró realizar laparotomía exploratoria por parte de un equipo multidisciplinario conformado por ginecología, medicina materno-fetal, cirugía vascular, radiología intervencionista y urología.

Durante el procedimiento quirúrgico se encontró saco gestacional en ligamento ancho derecho y anexo ipsilateral (Fig. 2) con feto único vivo extraído sin complicaciones. La placenta con componente retroperitoneal, muy vascularizada con vaso nutricio principal proveniente del ligamento infundíbulo pélvico derecho y adherida a pared pélvica lateral ipsilateral, retroperitoneo y cuerno derecho, útero reblandecido de 15 x 10 cm, sin signos de infiltración en serosa, anexo izquierdo normal, uréter derecho desplazado hacia medial por posición de producto de la concepción, pero sin signos de infiltración ni dilatación y uréter izquierdo normal.

Se realizó histerectomía abdominal total más salpingooforectomía derecha y salpingectomía izquierda (Fig. 3). Dado que presentaba un riesgo adicional de sangrado el extirpar únicamente el anexo por



Figura 2. Polo cefálico fetal y saco gestacional localizados en ligamento ancho derecho, previa ruptura del saco gestacional.

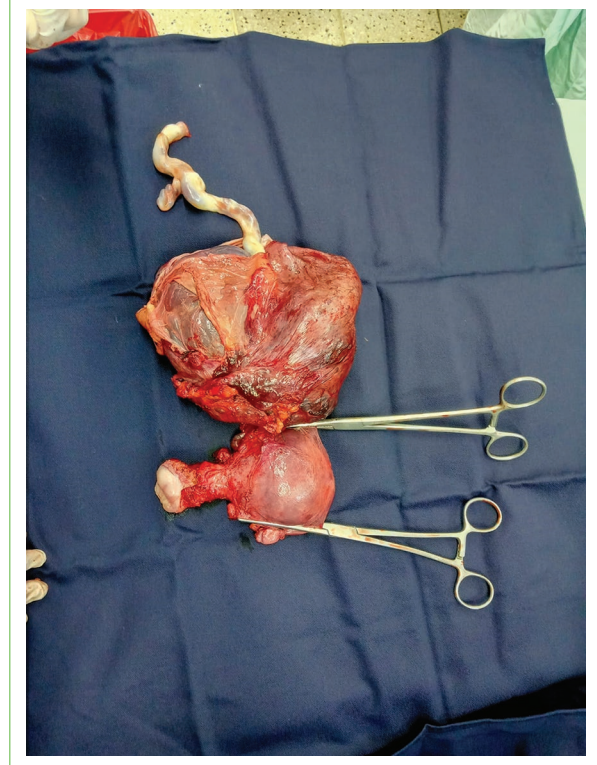


Figura 3. Pieza quirúrgica: histerectomía más salpingooforectomía derecha con saco gestacional, placenta y cordón umbilical.

la infiltración placentaria a parte del cuerno derecho, además paciente con paridad satisfecha, se decidió la resección uterina respetando el ovario contralateral. Durante el postoperatorio la paciente desarrolló preeclampsia sin criterios de gravedad, sin requerir manejo antihipertensivo. Tras cinco días de vigilancia postoperatoria se decidió dar salida.

Durante el seguimiento al mes, la paciente no presentaba dolor, sin signos de infección de la herida ni otras complicaciones adicionales, por lo que se finalizó seguimiento del caso.

Respecto al recién nacido, este presentó un peso de 1.578 gramos al nacer, con adecuado percentil para la edad gestacional, Ballard de 31 semanas, al nacimiento hipotónico, con pobre esfuerzo respiratorio, por lo cual requirió de un ciclo de ventilación con presión positiva coordinado con compresiones torácicas y posterior intubación orotraqueal. Se consideró que cursaba con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido secundario a déficit primario de surfactante. Se trasladó a unidad de recién nacidos, donde se brindó manejo integral del prematuro. Se realizó extubación programada nueve horas posterior al nacimiento, con

posterior disminución de requerimientos de oxígeno suplementario. Presentó una adecuada evolución clínica y neurológica. El equipo de neonatología decide dar egreso al paciente a los 25 días de vida, con un peso de 1.870 gramos, continuando con controles estrictos por programa canguro.

Método

Se realizó una búsqueda de la literatura en bases de datos internacionales (PubMed y Scopus), buscando desde el año 2000 al 2021, usando los términos “advanced abdominal pregnancy” y “abdominal pregnancy”. Se encontraron 1.617 resultados y 51.870 resultados respectivamente. Tras la depuración de títulos y resúmenes, se escogieron 65 artículos relacionados con la revisión de tema, incluyendo artículos con diferentes opciones de seguimiento, manejo y desenlaces. Se realizó una tabla comparativa con los casos reportados a nivel mundial durante los últimos 10 años.

Resultados

Tras una búsqueda de la literatura, se encontraron 65 artículos relacionados con la revisión de tema que realizar. En los últimos 10 años se encontraron 30 reportes de caso (Tabla 1). Se encontró un promedio de edad materna de 29,5 años (desviación estándar [DE]: 7,60 años), el parto ocurrió en promedio en la semana 32,6 (DE: 5,3 semanas). En el 53% (n = 16) de los casos se realizó la extracción de la placenta y el 46,6% (n = 14) presentó alguna complicación, siendo el choque hipovolémico la principal, en el 53,8% (n = 7) de los reportes. El 80% (n = 24) de los neonatos no presentaron anomalías congénitas. La muerte materna se presentó únicamente en el 3,3% (n = 1) de los casos, mientras que la muerte fetal o neonatal presentó una mayor prevalencia, del 33% (n = 10) (Tabla 1).

Discusión

El embarazo abdominal avanzado (EAA) se define como aquel que progresa más allá de la semana 20 con un feto vivo¹. Es una patología infrecuente y representa un desafío para el grupo de especialistas dada la dificultad en su diagnóstico y manejo. En el 2008, Nunyalulendho et al.²⁸ realizaron un reporte y revisión de 163 casos desde 1946 al 2008, con una tasa de diagnóstico prequirúrgico de tan solo el 45%². Posteriormente, en el 2018, Rohilla et al. encontraron 26 casos desde 2013 al 2018 con un diagnóstico prequirúrgico del 57,6%¹. A pesar del control prenatal y modalidades de estudios imagenológicos avanzados, el diagnóstico se realiza de manera prequirúrgica únicamente en la mitad de los casos.

Se presenta dificultad diagnóstica por la ausencia de características clínicas patognomónicas y la variedad de signos y síntomas que dependerán de la localización anatómica y de la edad gestacional, siendo asintomáticos en estadios tempranos. Se manifiesta con dolor abdominal, siendo grave cuando hay ruptura del saco, desprendimiento de la placenta o choque hipovolémico secundario a sangrado intraabdominal. Otros hallazgos pueden ser: sangrado genital debido a respuesta del endometrio por los niveles de estrógenos elevados, movimientos fetales dolorosos, retardo del crecimiento intrauterino y oligohidramnios^{1,5-7}.

Respecto al diagnóstico imagenológico, los principales hallazgos descritos en ultrasonido son la ausencia de la visualización de la pared miometrial entre el saco gestacional y la vejiga, y la evidencia ecográfica del útero vacío con feto extrauterino, sin embargo este solo

es posible si el operador busca el útero al momento del examen. El valor de la ecografía es limitado para la evaluación de la localización de la placenta respecto a los órganos adyacentes, por lo que la resonancia magnética juega un papel importante en la evaluación placentaria al permitir la localización precisa de esta, así como la detección de la suplencia vascular y adherencias a órganos cercanos, importante al momento de la planeación quirúrgica, debido a la probabilidad de hemorragia al momento de la resección de esta. Adicionalmente la resonancia permite evaluar la presencia de malformaciones fetales^{1-3,6}.

El EAA presenta una alta tasa de mortalidad materna, la cual se estima del 0,5 al 18%, siendo del 3,3% la reportada en este estudio. La mortalidad materna puede ser significativamente alta en comparación con otros tipos de embarazos ectópicos debido a la complejidad del manejo de esta condición. Las complicaciones graves, como la ruptura uterina y la hemorragia masiva, pueden resultar en la muerte de la madre si no se tratan rápidamente⁶.

Los factores de riesgo asociados con la mortalidad por EAA pueden incluir diagnóstico tardío, falta de acceso a atención médica especializada, complicaciones intraoperatorias durante la cirugía y condiciones médicas subyacentes de la madre que pueden complicar la gestión del embarazo ectópico²⁰.

Asimismo, la tasa de mortalidad fetal es elevada, reportada en la literatura del 45-90%, asociado con prematuridad y dificultad respiratoria secundaria a oligoamnios. Hay una incidencia del 25 al 40% de malformaciones fetales, que incluye defectos de las extremidades, asimetría facial y craneal, anomalía de las articulaciones y del sistema nervioso central^{1,7,8}.

A pesar de los riesgos mencionados, hay casos en la literatura en los que se continúa la gestación con el objetivo de lograr un resultado materno y fetal exitoso. Marcellini et al.² describieron el manejo expectante de un embarazo abdominal desde la semana 22 a la 32 teniendo en cuenta los criterios de manejo expectante descritos por Martin y McCaul: diagnóstico después de la semana 20 de gestación, ausencia de malformaciones fetales, ausencia de inestabilidad materna o fetal, monitoreo continuo del bienestar fetal, inserción baja de la placenta en el abdomen (lejos del hígado y el bazo), cantidad suficiente de líquido amniótico, seguimiento continuo en una unidad de alta complejidad, consentimiento informado de la pareja tras información de los riesgos, y evaluación y seguimiento multidisciplinario. El intento de prolongar el embarazo se

Tabla 1. Reportes de caso en la literatura

Año	Caso	Autor	Referencia	Edad materna	Paridad	Multiplicidad	Semanas Dx	Diagnóstico	Semanas parto
2012	1	Kim	9	28	Nulipara	Único	18 semanas	Ecografía	34 semanas
2013	2	Masukume	10	33	Nulipara	Único	40 semanas	Intraparto	40 semanas
2013	3	Mpogoro	7	26	Nulipara	Gemelar	26 semanas	Intraparto	26 semanas
2014	4	Matovelo	5	22	Multipara	Único	32 semanas	Ecografía	32 semanas
2014	5	Dabiri	11	27	Multipara	Único	33,4 semanas	Intraparto	33,4 semanas
2014	6	Marcellin	2	24	Multipara	Único	22 semanas	Ecografía - RMN	32 semanas
2014	7	Joshi	6	35	Multipara	Único	40 semanas	Ecografía	40 semanas
2014	8	Pradhan	3	35	Nulipara	Único	26 semanas	Postmortem	-
2014	9	Fouelifack	8	33	Multipara	Único	34,2 semanas	Ecografía	34,4 semanas
2014	10	Huang	12	30	Sin información	Gemelar - Heterotópico	26 semanas	Ecografía - RM	33,5 semanas
2015	11	Lee	13	21	Multipara	Único	36 semanas	Ecografía	36 semanas
2015	12	Gidiri	14	40	Multipara	Único	21,6 semanas	Ecografía	22 semanas
2015	13	Gidiri	14	37	Multipara	Único	35,4 semanas	Ecografía	35,4 semanas
2015	14	Gidiri	14	22	Multipara	Único	25 semanas	Intraparto	25 semanas
2015	15	Bhoil	15	29	Multipara	Único	34 semanas	Ecografía - RM	34 semanas
2015	16	Gudu	16	35	Multipara	Único	37 semanas	Ecografía	37 semanas
2015	17	Bohiltea	17	-	Nulipara	Único	23 semanas	Ecografía	23 semanas
2015	18	Giwa-Osagie	18	50	Multipara	Único	29 semanas	Intraparto	34 semanas
2015	19	El-Agwany	19	35	Multipara	Único	24 semanas	Ecografía	28 semanas
2016	20	Udigwe	4	28	Nulipara	Único	27 semanas	Ecografía	34 semanas
2016	21	Harirah	20	34	Nulipara	Único	28,4 semanas	RM	29,3 semanas
2016	22	Harirah	20	23	Multipara	Único	21,4 semanas	Ecografía	30 semanas

(Continúa)

Tabla 1. Reportes de caso en la literatura (continuación)

Año	Caso	Autor	Referencia	Edad materna	Paridad	Multiplicidad	Semanas Dx	Diagnóstico	Semanas parto
2017	23	Hailu	21	26	Multipara	Único	37,2 semanas	Intraparto	37,2 semanas
2017	24	Tolefac	22	22	Nulipara	Único	25 semanas	Ecografía	26 semanas
2018	25	Rohilla	1	27	Multipara	Único	40,4 semanas	Intraparto	40,4 semanas
2018	26	Shurie	23	30	Multipara	Único	35,1 semanas	Intraparto	35,1 semanas
2018	27	Mforteh	24	29	Multipara	Único	39,1 semanas	Intraparto	39,1 semanas
2020	28	Paluku	25	25	Nulipara	Único	33 semanas	Intraparto	33 semanas
2021	29	Soewondo	26	20	Nulipara	Único	30 semanas	Ecografía - RM	34 semanas
2021	30	Muroni	27	31	Nulipara	Único	37 semanas	Ecografía	37,1 semanas
Año	Peso (g)	Malformación congénita	Cirugía	Extracción placentaria	2 tiempo quirúrgico	Complicaciones	Muerta materna	Muerte fetal/neonatal	
2012	2,100	No	Extracción feto, extracción de la placenta	Sí	No	Transfusión	No	No	
2013	2,850	Microcefalia	Extracción feto, extracción de la placenta	Sí	No	Choque hipovolémico (1.500 cc), transfusión	No	No	
2013	700-800	No	Extracción feto, placenta in situ	No	Día 28 laparotomía por peritonitis + empaquetamiento	Día 3 sepsis - día 38 extirpación placenta	No	Sí (7 días)	
2014	1,700	No	Extracción feto, resección cornual en sitio de placenta	Sí	No	No	No	No	
2014	2,362	No	Extracción feto y placenta, histerectomía, extracción de la placenta	Sí	No	Choque hipovolémico (3.000 cc), transfusión	No	No	
2014	2,300	No	Extracción feto, placenta in situ	Sí	No	No	No	No	
2014	-	Sí, no se especifica	Extracción feto, placenta in situ	No	No	Choque hipovolémico (1.300 cc), transfusión	No	No	
2014	985	No	Necropsia	-	-	-	Sí	Sí (7 días)	
2014	2,600	No	Extracción feto, placenta in situ	No	No	No	No	Sí (3 días)	

(Continúa)

Tabla 1. Reportes de caso en la literatura (continuación)

Año	Peso (g)	Malformación congénita	Cirugía	Extracción placentaria	2 tiempo quirúrgico	Complicaciones	Muerta materna	Muerte fetal/neonatal
2014	1.990-1.600	No	Extracción placenta y feto in utero, extracción feto y placenta in situ extrauterino	No	No	No	No	No
2015	-	No	Extracción feto, empaquetamiento	No	Día 3 desempaquetamiento + día 40 retiro de placenta	Choque hipovolémico (no cuantificado), transfusión	No	Sí (1 hora)
2015	-	No	Extracción feto, Extracción de la placenta	Sí	No	Choque hipovolémico (1.500 cc), transfusión	No	Sí (fetal)
2015	2.000	No	Extracción feto, placenta in situ	No	No	No	No	No
2015	-	No	Extracción feto, extracción de la placenta	Sí	No	Choque hipovolémico (2.000 cc)	No	Sí (2 horas)
2015	2.300	No	Extracción feto, extracción de la placenta	Sí	No	No	No	No
2015	2.600	No	Extracción feto, placenta con salpingectomía derecha	Sí	No	No	No	No
2015	-	No	Extracción feto y placenta, resección en cuña del fondo uterino	Sí	No	No	No	Sí (fetal)
2015	2.400	Pie equinvaro	Extracción feto, extracción de la placenta	Sí	No	No	No	No
2015	1.500	No	Extracción feto, histerectomía subtotal	Sí	No	Transfusión	No	Sí (3 semanas)
2016	2.300	Asimetría facial, pie equinvaro, clítoromegalia	Extracción feto, salpingooforectomía derecha	Sí	No	Transfusión	No	No
2016	1.225	No	Extracción feto, extracción de la placenta, omentectomía	Sí	No	Transfusión	No	No

(Continúa)

Tabla 1. Reportes de caso en la literatura (continuación)

Año	Peso (g)	Malformación congénita	Cirugía	Extracción placentaria	2 tiempo quirúrgico	Complicaciones	Muerta materna	Muerte fetal/neonatal
2016	1,085	Anomalía del pie (no se especifica)	Extracción feto, placenta in situ	No	No	No	No	No
2017	1,800	No	Extracción feto, extracción de la placenta, empaquetamiento	Sí	Desempaquetamiento 24 horas	Transfusión	No	No
2017	1,150	No	Extracción feto, placenta in situ	No	No	No	No	No
2018	2,900	No	Extracción feto	No	Retiro placenta y trompa izquierda	No	No	No
2018	-	No	Extracción feto, salpinguectomía bilateral	No	No	No	No	Sí (fetal)
2018	2,650	No	Extracción feto, placenta in situ	No	No	No	No	Sí (fetal)
2020	2,000	No	Extracción feto, placenta in situ	No	No	No	No	No
2021	3,100	No	Extracción feto, placenta in situ	No	No	No	No	No
2021	1,980	Asimetría facial, pie equinovaro, tortícolis, cifosis	Extracción feto, extracción de la placenta	Sí	Laparotomía exploratoria por íleo paralítico	Choque hipovolémico (4.800 cc), transfusión	No	No

Dx: diagnóstico; RM: resonancia magnética.

encuentra ampliamente cuestionado, ya que el manejo expectante puede mejorar la posibilidad de supervivencia fetal, pero implica el crecimiento de la placenta, suponiendo un aumento del riesgo de hemorragia materna. En caso de decidir el manejo conservador, este debe realizarse de forma intrahospitalaria, con seguimiento con resonancia magnética para evaluar la integridad del saco y una adecuada preparación quirúrgica y medidas de manejo posquirúrgico, con el fin de optimizar los desenlaces neonatales y maternos, disminuyendo las complicaciones y la mortalidad^{1,6}.

El manejo de los embarazos abdominales avanzados se realiza mediante la extracción quirúrgica del feto, recomendándose en los casos de manejo expectante, realizarse una vez se alcance la viabilidad fetal, aunque algunos autores continúan hasta la maduración pulmonar fetal^{1,5,6}. El principal reto quirúrgico es el manejo de la placenta, el cual es ampliamente debatido, al considerarse que retirarla puede condicionar un mayor riesgo de hemorragia posparto, y dejarla *in situ* puede favorecer el desarrollo de un proceso infeccioso. Se debe realizar una valoración imagenológica de la circulación placentaria como parte de la planeación de la cirugía. Durante el procedimiento quirúrgico se debe evaluar el suministro vascular de la placenta, y de ser posible ligarlo previo a la extracción de esta. Se ha reportado en la literatura la extracción exitosa de la placenta en aproximadamente el 55-60% de los casos. De no ser posible dado el compromiso con órganos o estructuras vasculares adyacentes, es posible dejarla, lo cual sucede en aproximadamente el 34% de los casos con un máximo tiempo de resorción reportado en la literatura de 15 meses. El manejo con metotrexato no se recomienda^{1,2,28}.

La principal complicación durante el manejo quirúrgico de los embarazos abdominales avanzados es la hemorragia posparto, presentándose hasta en el 55% de los casos según lo reportado por Nkusu²⁸, siendo levemente menor en nuestro estudio 53%. La mortalidad y morbilidad materna se relaciona directamente con el manejo de la placenta tras el parto²⁹.

Conclusiones

El EAA que alcanza la viabilidad fetal y con desenlaces positivos tanto maternos como neonatales es una entidad obstétrica poco frecuente. Su presentación supone grandes retos diagnósticos, de seguimiento y manejo con el fin de disminuir la ocurrencia de complicaciones. Cada caso debe ser individualizado y, dentro de lo posible, debería ser manejado en instituciones de

alta complejidad, garantizando una vigilancia materna y fetal estricta y buscando siempre los mejores desenlaces para el binomio madre-hijo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de la paciente referida en el artículo, en el que se autoriza la divulgación de su caso clínico y fotografías de éste, protegiendo sus derechos, siempre y cuando no se proporcione información que permita su identificación. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Rohilla M, Joshi B, Jain V, Neetimala, Gainder S. Advanced abdominal pregnancy: a search for consensus. Review of literature along with case report. Arch Gynecol Obstet. 2018;298(1):1-8.
2. Marcellin L, Ménard S, Lamau MC, Mignon A, Aubelle MS, Grangé G, et al. Conservative management of an advanced abdominal pregnancy at 22 weeks. AJP Rep. 2014;4(1):55.
3. Pradhan M, Sreenivas M, Singh B, Behera C, Dikshit PC. Sudden death in advanced abdominal pregnancy: a case report and discussion of the related medicolegal issues. Med Sci Law. 2013;53(2):90-2.
4. Udigwe GO, Eleje GU, Ihekwoaba EC, Udegbonam OI, Egeonu RO, Okwuosa AO. Acute intestinal obstruction complicating abdominal pregnancy: conservative management and successful outcome. Case Rep Obstet Gynecol. 2016;2016:1-4.

5. Matovelo D, Ng'Walida N. Hemoperitoneum in advanced abdominal pregnancy with a live baby: A case report. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):1-3.
6. Joshi B, Aggarwal N, Singh A. Obstetrical catastrophe averted: successful outcome of an abdominal pregnancy. *Am J Emerg Med*. 2014;32(10):1299.e3-1299.e4.
7. Mpogoro F, Gumodoka B, Kihunrwa A, Massinde A. Managing a live advanced abdominal twin pregnancy. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(1):113.
8. Fouelifack FY, Fouogue JT, Fouedjio JH, Sando Z. Viable abdominal pregnancy: a case report in Yaoundé (Cameroon). *Pan Afr Med J*. 2014;18:1937-8688.
9. Kim MJ, Bae JY, Seong J, Lee YS. Sonographic diagnosis of a viable abdominal pregnancy with planned delivery after fetal lung maturation case report. *J Clin Ultrasound*. 2012;41:563-5.
10. Masukume G, Sengurayi E, Muchara A, Mucheni E, Ndebele W, Ngwenya S. Full-term abdominal extrauterine pregnancy complicated by post-operative ascites with successful outcome: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7(1):1-5.
11. Dabiri T, Marroquin GA, Bendek B, Agamasu E, Mikhail M. Case report advanced extrauterine pregnancy at 33 weeks with a healthy newborn. *Biomed Res Int*. 2014;2014:102479.
12. Huang K, Song L, Wang L, Gao Z, Meng Y, Lu Y. Advanced abdominal pregnancy: an increasingly challenging clinical concern for obstetricians. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):5461.
13. Lee C. Abdominal pregnancy in a low-resource setting. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1039-41.
14. Gidiri MF, Kanyenze M. Advanced abdominal ectopic pregnancy: lessons from three cases from Zimbabwe and a literature appraisal of diagnostic and management challenges. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(3):275-9.
15. Bhoir R, Aggarwal N, Jhobta A, Sharma S. Advanced abdominal pregnancy with successful outcome. *Intern Emerg Med*. 2016;11(6):877-8.
16. Gudu W, Bekele D. A pre-operatively diagnosed advanced abdominal pregnancy with a surviving neonate: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:228.
17. Bohiltea R, Radoi V, Tufan C, Horhoianu IA, Bohiltea C. Abdominal pregnancy - Case presentation. *J Med Life*. 2015;8(1):49.
18. Giwa-Osagie O, Ekaidem B, Kayode B, Are B, Aisagbohni P, Oniha C. Advanced Abdominal pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer: a case report. *J Gynecol Obstet*. 2016;4(1):1.
19. El-Agwany AS, El-badawy E, El-habashy A, El-gammal H, Abdelnaby M. Secondary advanced abdominal pregnancy after suspected ruptured cornual pregnancy with good maternal outcome: a case with unusual gangrenous fetal toes and ultrasound diagnoses managed by hysterectomy. *Clin Med Insights Women's Heal*. 2016;9:1.
20. Harirah HM, Smith JM, Dixon CL, Hankins GDV. Conservative management and planned surgery for periviable advanced extrauterine abdominal pregnancy with favorable outcome: report of two cases. *AJP Rep*. 2016;6(3):e301.
21. Hailu FG, Yihunie GT, Essa AA, Tsega WK. Advanced abdominal pregnancy, with live fetus and severe preeclampsia, case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jul 26 [cited 2022 Jul 3;17(1):243.
22. Tolefac PN, Abanda MH, Minkande JZ, Priso EB. The challenge in the diagnosis and management of an advanced abdominal pregnancy in a resource-low setting: A case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):1-5.
23. Shurie S, Ogot J, Poli P, Were E. Diagnosis of abdominal pregnancy still a challenge in low resource settings: a case report on advanced abdominal pregnancy at a tertiary facility in Western Kenya. *PAMJ*. 2018;31:239.
24. Mforteh AA, Tchakounte C, Sama C-B, Eteme-Messi S, Djiognouo W, Dohbit S, et al. Induction of labour in advanced abdominal pregnancy with fetal demise due to cord round neck: a case report of a missed diagnosis. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:1-3.
25. Paluku JL, Kalole BK, Furaha CM, Kamabu EM, Mohilo GM, Kataliko BK, et al. Late abdominal pregnancy in a post-conflict context: Case of a mistaken acute abdomen - A case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):1-6.
26. Soewondo W, Kusumaningrum S, Putro PS, Indriyani I, Maryetty IP, Rosati A, et al. The use of FIESTA sequence MRI in successful management of abdominal pregnancy. *Clin Imaging*. 2021;77:117-21.
27. Muroi M, Butoyi JMV, Shimirimana M, Mulemangabo M, Nkurunziza J, Caravaggi P. Hemoperitoneum during removal of the placenta in advanced abdominal pregnancy with live fetus delivered at 37 weeks of gestation. A case report in a low-resource setting and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2021;80:105694.
28. Nkusu Nunyalulendho D, Einterz EM. Advanced abdominal pregnancy: case report and review of 163 cases reported since 1946. *Rural Remote Health*. 2008;8(4):1087.
29. Varma R, Mascarenhas L, James D. Successful outcome of advanced abdominal pregnancy with exclusive omental insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):192-4.

Angiosarcoma primario de mama, un reto en su diagnóstico: a propósito de un caso

Primary angiosarcoma of the breast, a challenge in its diagnosis: case report

Leopoldo Santiago-Sanabria^{1*}, Sofía Rubiralta-Adame², Alejandro Prieto-Botaya², Julieta Garza-Arrieta³ y Luz del C. Sanabria-Villegas⁴

¹Departamento de Oncología Mamaria, Servicio de Ginecología Oncológica, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 4 Luis Castelazo Ayala; ²Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana. Ciudad de México; ³Departamento de Imagenología e Intervención mamaria, Servicio de Imagenología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México; ⁴Departamento de Ginecología Mamaria, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Villahermosa, Villahermosa, Tabasco. México

Resumen

Los angiosarcomas primarios de la mama son una entidad rara, de mal pronóstico. Se presenta el caso de una paciente con un angiosarcoma primario de mama bien diferenciado, quien en primera instancia acudió a consulta por autodetección de nódulo palpable, indoloro, de rápido crecimiento. No contaba con antecedentes personales ni familiares para cáncer de mama. Al examen físico se evidenció un nódulo mal delimitado, con cambios cutáneos y coloración violácea de la mama. Sin adenopatías palpables. En la mamografía únicamente se evidenció un nódulo de bordes irregulares, al cual se le otorgó una categoría BI-RADS 5, por lo que fue imprescindible la toma de biopsia por aguja de corte, obteniendo un reporte histopatológico compatible con angiosarcoma primario de mama. Se optó por una mastectomía total, la cual es la piedra angular del tratamiento y lo más recomendado según la evidencia médica, limitada a pocos casos. Además, se realizó biopsia de ganglio centinela, obteniendo seis negativos para metástasis, lo cual debe reservarse en casos selectos. Se otorgó quimioterapia adyuvante, la cual aún es controversial, dado que no existe una recomendación fuerte respecto a esta. Actualmente la paciente presenta un año de periodo libre de enfermedad y continúa en seguimiento.

Palabras clave: Cáncer de mama. Angiosarcoma primario. Mama. Diagnóstico. Tratamiento.

Abstract

Primary angiosarcomas of the breast are a rare entity with a poor prognosis. We present the case of a patient with a well-differentiated primary angiosarcoma of the breast, who initially came to our office due to self-detection of a palpable, painless, rapidly growing nodule. She had no personal or family history of breast cancer. The physical examination revealed a poorly defined nodule, with skin changes, presenting a purplish coloration of the breast. Without palpable lymphadenopathy. The mammography only revealed a nodule with irregular edges, which was given a BI-RADS category 5, so it was essential to take a core needle biopsy, obtaining a histopathological report compatible with primary angiosarcoma of the breast. A total mastectomy was performed, which is the first treatment option and the most recommended according to medical evidence limited to a few cases. In addition, a sentinel lymph node biopsy was performed, obtaining six negative results for

*Correspondencia:

Leopoldo Santiago-Sanabria

E-mail: leopoldosantiagosanabria@gmail.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-04-2024

Fecha de aceptación: 22-05-2024

DOI: 10.24875/RECHOG.24000039

Disponible en internet: 11-10-2024

Rev Chil Obstet Ginecol. 2024;89(5):389-393

www.rechog.com

metastasis, which should be reserved in select cases. Adjuvant chemotherapy was given, which is still controversial, given that there is no strong recommendation regarding it. Currently, the patient has a one-year disease-free period and continues to be followed up.

Keywords: Breast cancer. Primary angiosarcoma. Breast. Diagnosis. Treatment.

Introducción

Los angiosarcomas primarios de mama (PAS) son un grupo heterogéneo de tumores mesenquimales que representan alrededor del 0,04% de los tumores malignos de la mama y menos del 5% de los sarcomas de tejidos blandos¹. Se estima que su incidencia anual es de 4,48 casos por millón de mujeres². Su presentación más frecuente es en mujeres de entre 20 y 50 años, en donde clínicamente se presenta como un nódulo palpable de rápido crecimiento que puede estar acompañado de cambios cutáneos como engrosamiento de la piel o cambios la coloración, ya que tienden a infiltrar el tejido subcutáneo o la piel, aunque también pueden cursar en ausencia de estos cambios cutáneos^{1,3}.

Su diagnóstico representa un reto, ya que pueden simular procesos benignos cutáneos o de la glándula mamaria, además cabe mencionar que radiológicamente no existen características patognomónicas de los PAS. En los estudios de imagen suelen presentarse como tumores mal definidos, de bordes irregulares, por lo que es imprescindible la toma de biopsia por aguja de corte que permita su diagnóstico histopatológico³. La inmunohistoquímica permite integrar su diagnóstico y diferenciarlo de otros procesos⁴. Genéticamente se han identificado mutaciones en los genes *KDR*, *TP53* y *PIK3CA*, los cuales podrían jugar un rol importante en la patogénesis de esta entidad⁵.

El rol del tratamiento quirúrgico es primordial en esta condición, por lo que suele optarse por una mastectomía total, siempre y cuando el tumor sea resecable y pueda obtenerse un R0². En cuanto al tratamiento con quimioterapia o radioterapia adyuvante aún existe controversia, por lo que ciertos autores no lo recomiendan⁶.

El pronóstico estará dictado por el grado histológico, el cual es el factor pronóstico más importante. La mayoría de estos tumores suelen tener un curso agresivo y presentan altos índices de recurrencias, así como pobre supervivencia global⁷.

El objetivo del presente caso es ilustrar el proceso de decisión en el diagnóstico y tratamiento ante esta entidad compleja, así como analizar las recomendaciones actuales en la literatura médica.

Descripción del caso

Paciente de 47 años sin antecedentes personales ni familiares relevantes para cáncer de mama. Acudió a consulta por presencia de nódulo palpable indurado a nivel de cuadrante inferior externo de la mama derecha, de rápido aumento de volumen en los últimos dos meses. Negaba síntomas constitucionales y traumatismos mamarios.

A la exploración clínica, durante la inspección se observó un aumento de volumen en la mama derecha, acompañado de cambios cutáneos con coloración violácea de la piel que ocupaba los cuadrantes superiores. A la palpación digital manual, se palpó un tumor de dimensiones aproximadas de 3 x 3 cm, mal delimitado, no adherido a planos profundos ni a la piel. En axilas y región supraclavicular no se palparon adenopatías. Resto de la exploración normal.

En la mamografía se reportó tejido heterogéneamente denso en ambas mamas. En la mama derecha, en el cuadrante superior externo, se reportó un nódulo irregular de límites imprecisos, de dimensiones aproximadas de 3 x 3,5 cm, asociada a calcificaciones puntiformes (Fig. 1). En la ecografía se apreció un nódulo de bordes irregulares, hiperecogénico de 3,1 x 3,3 cm. Una vez integrados los estudios de imagen, se otorgó una categoría *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) 5, según el Colegio Americano de Radiología, por lo cual se decidió realizar biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía para su estudio histopatológico.

Se decidió abordaje quirúrgico, en donde se realizó mastectomía derecha con biopsia de ganglio centinela. Macroscópicamente, se observaron áreas multifocales y zonas hemorrágicas (Fig. 2). En el estudio histopatológico definitivo se reportó un angiosarcoma bien diferenciado que presentó canales vasculares anastomosados con proliferación difusa, revestidos por una capa de células endoteliales blandas. Nucleolos discretos y con escasas figuras mitóticas (Fig. 3). A la inmunohistoquímica se obtuvo: CD31+, CD34+, ERG+, EMA- y Ki67 20%. Se reportaron seis ganglios linfáticos negativos. Se decidió otorgar quimioterapia adyuvante con paclitaxel. Actualmente la paciente se mantiene en vigilancia, con un año de periodo libre de enfermedad.

Discusión

Los PAS son una entidad rara, de curso agresivo, que pertenece a un grupo heterogéneo de tumores mesenquimales de la glándula mamaria. Su incidencia es menor al 1% de todos los tumores malignos de la glándula mamaria. La etiología de los PAS no es bien comprendida, a diferencia de los angiosarcomas secundarios de la mama, que suelen cursar con el antecedente de radiación mamaria como tratamiento de un carcinoma ductal *in situ* o invasor⁸. Los PAS suelen presentarse en mujeres jóvenes, de entre 30 a 50 años, como en el caso de nuestra paciente, con un pico de incidencia en la cuarta década de la vida¹.

En la mayoría de los casos se presentará clínicamente como un nódulo palpable con rápido aumento de volumen, indoloro, que puede estar acompañado de cambios de la coloración cutánea, así como ulceración e incluso adenopatías, lo cual puede simular un adenocarcinoma. Nuestra paciente refirió autodetección de nódulo palpable con aumento de volumen en un periodo de dos meses, al igual que cambios cutáneos, presentando coloración violácea de la mama¹. Radiológicamente, es difícil integrar un diagnóstico en primera instancia, ya que únicamente se presentarán alteraciones como nódulos mal definidos en la mamografía, lo que sugiere la toma de biopsia por aguja de corte. Por medio de la resonancia magnética es posible identificar un patrón hiperintenso en el nódulo mal definido en la secuencia T2, en la fase inicial seguido de un rápido aclaramiento³. En el presente caso se realizó mamografía diagnóstica complementada con ecografía, en las cuales, según las características del nódulo, se obtuvo una alta sospecha de malignidad, por lo cual se realizó biopsia con aguja gruesa, integrando así el diagnóstico histológico.

Los diagnósticos diferenciales suelen realizarse con lesiones vasculares benignas como angiomas, hemangiomas, proliferaciones vasculares atípicas tras la radiación y angiolipomas, ya que los PAS tienden a infiltrar el tejido celular subcutáneo y la piel. De la misma forma deben diferenciarse con procesos malignos como los carcinomas de mama con o sin características metaplásicas, tumores filodes malignos, melanomas u otros sarcomas. Las características en la inmunohistoquímica facilitan el diagnóstico y diferenciar de otras entidades. Estos tumores suelen expresar CD31, CD34, BMA-120, ERG y antígeno factor VIII. En el presente caso fue necesario solicitar la inmunohistoquímica para descartar otros posibles diagnósticos, obteniendo CD31+, CD34+, ERG+, EMA- y Ki67 20%. La positividad de estos marcadores condiciona un mal pronóstico, lo cual se puede traducir como un factor de agresividad de estos tumores⁷.

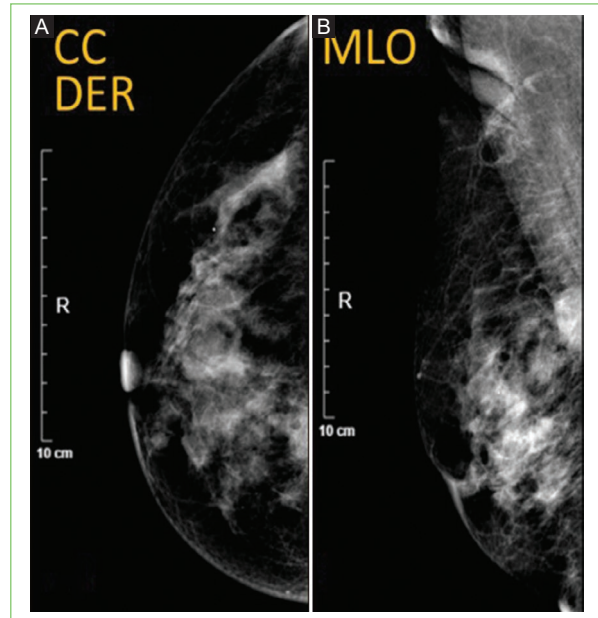


Figura 1. Mamografía derecha. **A:** proyección craneo-caudal(CC). **B:** proyección medio-lateral oblicua (MLO). Patrón mastográfico heterogéneamente denso, tipo C. Se observa en cuadrantes superiores imagen redondeada de 3 x 3,5 cm, de mayor densidad, de bordes irregulares, mal definidos, obscurecidos. Imágenes radioopacas puntiformes dispersas al azar en ambas mamas en relación con calcificaciones. Complejo areola-pezones sin alteraciones. Regiones axilares con ganglios que conservan su morfología habitual.



Figura 2. Pieza quirúrgica que muestra áreas focales hemorrágicas, lo cual suele estar presente en los angiosarcomas mamarios.

Los angiosarcomas mamarios suelen tener un pobre pronóstico, sin embargo el tratamiento de primera elección según las pequeñas cohortes reportadas es quirúrgico. En cuanto al manejo quirúrgico, el abordaje es controversial, ya que existen grupos que apoyan a la cirugía conservadora en casos seleccionados y otros que optan por la mastectomía total de primera instancia, argumentando un mejor control local de la enfermedad⁹.

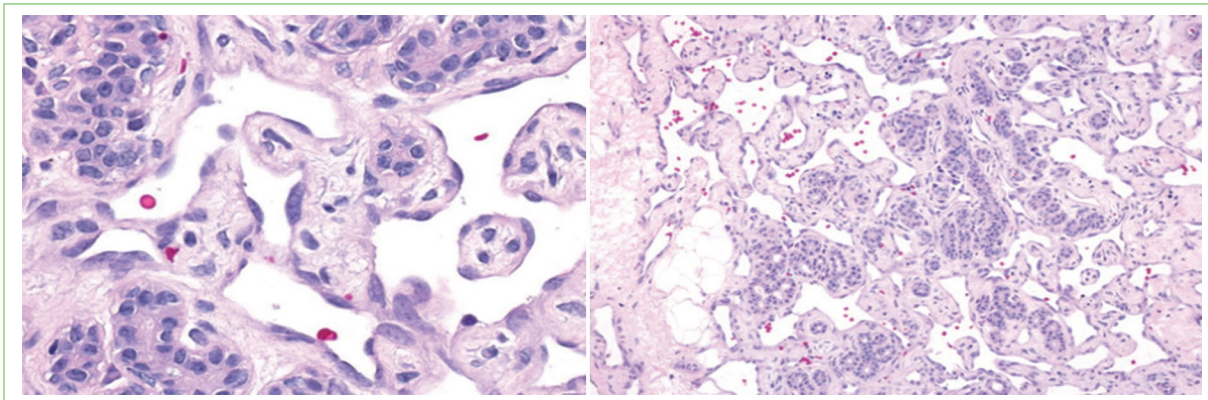


Figura 3. Estudio histopatológico que concluye un angiosarcoma bien diferenciado de la mama con canales abiertos vasculares anastomosados, con tejido mamario difusamente proliferativo. Se encuentran revestidos por una sola capa de células endoteliales. Las formaciones papilares se encuentran ausentes.

Gutkin et al. reportaron su experiencia con 58 casos, en donde a la mayoría de las pacientes se les realizó mastectomía total. Ellas presentaron un mejor pronóstico en comparación con aquellos en quienes se optó por lumpectomía, ya que estas últimas presentaron mayor cantidad de márgenes positivos¹⁰. Por otra parte, Bousquet et al. demostraron que en pacientes seleccionadas puede realizarse cirugía conservadora, con tumores de pequeño volumen, en donde sea posible obtener márgenes libres, ya que estos se relacionan con la tasa de recurrencias y la supervivencia global. Ellos incluyeron a 102 pacientes, en quienes a 34 se les realizó cirugía conservadora, en donde ocho presentaron márgenes positivos y se optó en realizar mastectomía en un segundo tiempo quirúrgico, lo cual siempre es una posibilidad al optar por un procedimiento quirúrgico conservador. Este grupo argumenta que el tipo de cirugía no repercute en el pronóstico, sino el estado de los márgenes obtenidos. Otra cuestión que considerar es que, al realizar un procedimiento quirúrgico conservador, se debe otorgar radioterapia adyuvante¹¹.

En cuanto a la reconstrucción mamaria, Lindford et al. mencionan que es posible realizarla cuando se obtengan márgenes amplios mayores a 3 cm y profundos, que incluyan al menos la fascia del músculo pectoral. Sin embargo se debe tomar en cuenta que la extensión del campo para la radioterapia será mayor, lo que condiciona mayor morbilidad para la paciente. Además, se ha reportado que las tasas de recurrencias locales tempranas son altas, quizá lo más apropiado sería posponer la reconstrucción con colgajo en un segundo tiempo quirúrgico, posterior a la radioterapia adyuvante¹².

Es importante mencionar que los angiosarcomas no tienden a diseminarse vía linfática, por lo que la

realización de la biopsia de ganglio centinela puede ser controversial. La evaluación ganglionar debe tomarse con cautela, se recomienda realizar una evaluación inicial por imagen y reservar la toma de biopsia en pacientes seleccionadas¹. Sher et al., en un estudio realizado en el M.D. Anderson y otro estudio similar realizado en la Clínica Mayo por Scow et al., reportaron una positividad ganglionar cercana al 10% en su población, es decir, mayor al 5% de tasa de positividad, que es el umbral recomendado para considerar realizar la estadificación ganglionar. Ellos justifican que es posible realizar la estadificación ganglionar idealmente para estratificar el riesgo de las pacientes que recibirán terapia sistémica adyuvante, ya que esta determinará un valor pronóstico en la respuesta al tratamiento y a la supervivencia global^{13,14}.

En el presente caso se optó por mastectomía total, al ser el manejo quirúrgico la piedra angular del tratamiento, sin embargo se optó por realizar biopsia de ganglio centinela, ya que nuestra paciente recibiría tratamiento sistémico adyuvante y esto puede auxiliar a establecer un valor pronóstico como lo reportado por Sher y Scow en sus respectivos estudios^{13,14}.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, Lokanatha et al. reportaron que el tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas tiene un impacto positivo tanto en el periodo libre de enfermedad como en la supervivencia global⁴. Por el contrario, Sher et al. documentaron que la quimioterapia adyuvante en combinación de antraciclinas, taxanos, ifosfamida o gemcitabina no ofrecía beneficio alguno¹³. A pesar de la limitada evidencia, en la paciente del caso se otorgó quimioterapia adyuvante, lo cual continúa siendo controversial y se requiere de más estudios prospectivos. El rol de la radioterapia adyuvante es limitado, incluso en aquellos tumores con márgenes

positivos posterior a la mastectomía. Actualmente existen pequeños estudios retrospectivos, por lo cual no es posible emitir una recomendación al respecto. El tratamiento adyuvante continúa siendo controversial, por lo que se necesitan estudios clínicos aleatorizados para emitir recomendaciones contundentes al respecto^{2,4}.

El abordaje quirúrgico, particularmente la mastectomía total, ha demostrado ser el estándar en el tratamiento, al tener un impacto en el periodo libre de enfermedad y supervivencia global, demostrando una supervivencia global del 74% a cinco años; aunque hay que tomar en cuenta que el grado histológico será el factor pronóstico más importante, ya que de este dependerá su comportamiento agresivo^{9,15}. Nuestra paciente lleva un periodo libre de enfermedad de un año, un factor que juega a favor es la buena diferenciación del tumor y la resección completa de este, sin embargo se debe mantener estrechamente en vigilancia por la naturaleza propiamente de estos tumores.

Conclusiones

Los PAS son tumores extremadamente raros, representan menos del 1% de los tumores malignos de mama, los cuales afectan comúnmente a mujeres jóvenes. Clínicamente suelen iniciar como un nódulo palpable con rápido aumento de volumen, el cual es indoloro, y puede estar acompañado o no de cambios cutáneos. Radiológicamente, no cuentan con un patrón imagenológico patognomónico, sino que se sospechará ante alguna anormalidad en la mamografía, por lo cual será imprescindible el estudio histopatológico aunado a la inmunohistoquímica. La piedra angular del tratamiento es la mastectomía total, sobre todo en aquellos tumores que son resecables, con el fin de evitar obtener márgenes positivos y con ello la posibilidad de recurrencias. El tratamiento adyuvante aún es controvertido y se requiere de más evidencia mediante estudios prospectivos que refuercen su recomendación.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de la Universidad Panamericana por todas las facilidades brindadas en fomento de la investigación científica.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para el presente manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Darre T, Djiwa T, N'Timon B, Simban P, Tchaou M, Napo-Koura G. Breast primary angiosarcoma: a clinicopathologic and imaging study of a series cases. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 2022;16(2):2-6.
- Yin M, Wang W, Drabick JJ, Harold HA. Prognosis and treatment of non-metastatic primary and secondary breast angiosarcoma: A comparative study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1-8.
- Killoran C, Dissanayake T. Primary breast angiosarcoma in a postmenopausal woman: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023;110 (August):108700.
- Lokanatha D, Anand A, Lakshmaiah KC, Govind K, Jacob LA, Suresh MC, et al. Primary breast angiosarcoma - a single institution experience from a tertiary cancer center in South India. *Breast Dis.* 2018;37(3):133-38.
- Painter CA, Jain E, Tomson BN, Dunphy M, Stoddard R, Thomas B, et al. The Angiosarcoma Project: enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research. *Nat Med.* 2020;26(2):181-87.
- Singh R, Chufal KS, Pahuja AK, Suresh T, Chowdhary RL, Ahmad I. Primary angiosarcoma of the breast: A radiation oncologist's perspective with a concise review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2019;12(7):1-5.
- Yan M, Gilmore H, Bomeisl P, Harbhajanka A. Clinicopathologic and immunohistochemical study of breast angiosarcoma. *Ann Diagn Pathol.* 2021;54(July):151795.
- Duncan MA, Lautner MA, Sampo MM. Sarcomas of the breast. *Surg Clin North Am.* 2018;98(4):869-76.
- Salminen SH, Wiklund T, Sampo MM, Tarkkanen M, Palliainen L, Böhling T, et al. Treatment and prognosis of radiation-associated breast angiosarcoma in a nationwide population. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1002-10.
- Gutkin PM, Ganjoo KN, Lohman M, von Eyben R, Charville G, Nazerali R, et al. Angiosarcoma of the breast: management and outcomes. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 2020;43(11):820-25.
- Bousquet G, Confavreux C, Magné N, Tunon de Lara C, Poortmans P, Senkus E, et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol.* 2007;85(3):355-61.
- Lindford A, Böhling T, Vaalavirta L, Tenhunen M, Jähkola T, Tukiainen E. Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2011;64(8):1036-42.
- Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward W, Trent J, et al. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer.* 2007;110(1):173-78.
- Scow JS, Reynolds CA, Degnim AC, Petersen IA, Jakub JW, Boughey JC. Primary and secondary angiosarcoma of the breast: The Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol.* 2010;101(5):401-7.
- Mahdi Y, Rouas L, Malihy A, Lamalmi N, Alhamany Z. Diagnostic difficulties of primary angiosarcoma of the breast: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(228):1-6.