

# Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología



"Cuatro estaciones". Myrix del Sur

Editoriales

Artículos de revisión

Cartas al editor

Trabajos originales

Revista de revistas

Casos clínicos

## Índice

<b>Editorial</b>	1) Ultrasonografía y Diagnóstico Prenatal	307
<b>Carta al Editor</b>	1) Ajo para el tratamiento de la candidiasis vaginal	310
<b>Trabajo Original</b>	1) Efecto de la borra de café sobre la biológica espermática: aproximación in vitro.	312
	2) Experiencia clínica del uso de la ficha SIP/CLAP en mujeres con aborto espontáneo resuelto por vía quirúrgica	324
	3) Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017	335
	4) Complicaciones quirúrgicas intraoperatorias en laparoscopia ginecológica en el Hospital Padre Hurtado.	343
<b>Artículos de Investigación</b>	1) Atención en salud de personas LGBT+: Perspectivas desde la comunidad local penquista.	351
	2) Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río.	358
<b>Casos Clínicos</b>	1) Endometritis granulomatosa por tuberculosis en mujer postmenopáusica	366
	2) Desgarro Perineal con mucosa vaginal íntegra tras primera relación sexual	371
	3) Fibroadenoma gigante juvenil de mama: presentación de un caso clínico.	376
	4) Plasmocitoma mamario y cáncer de mama. A propósito de un caso.	383
	5) Placenta mórbidamente adherente asociada a malformaciones congénitas: Reporte de caso.	392
<b>Artículos de Revisión</b>	1) Resultados maternos y perinatales de los embarazos obtenidos por técnicas de reproducción asistida. Revisión de la literatura.	400
	2) Enfermedades cardio-metabólicas en el embarazo: revisión sobre diagnóstico, tratamiento y proyección del riesgo cardiovascular a largo plazo	418

## Carta al editor

### Ajo para el tratamiento de la candidiasis vaginal Garlic for the treatment of vaginal candidiasis

Sandra Martínez-Pizarro

---

Hospital comarcal de Huércal Overa. España  
Correspondencia: mpsandrita@hotmail.com

Sr. Director;

La candidiasis es una de las infecciones oportunistas más comunes causada por *Candida albicans*. El fluconazol es el fármaco de elección para la prevención y el tratamiento de esta afección. Sin embargo, la aparición de cepas resistentes a fluconazol se ha convertido en una preocupación importante. Algunos productos naturales como el ajo, presentan una relevante actividad antimicótica; por ello en los estudios de los últimos años, se ha propuesto el uso del ajo como tratamiento de la candidiasis vaginal<sup>1</sup>.

En el ensayo clínico de Ebrahimy F y colaboradores<sup>2</sup> realizado en 2015 en Irán se compararon los efectos de las tabletas de ajo (Garcin®) y fluconazol en la vaginitis por *Candida*. 110 mujeres entre 18 y 44 años con candidiasis vaginal fueron divididas aleatoriamente en dos grupos (n=55). Un grupo recibió 1.500 mg de Garcin diariamente y el otro recibió 150 mg de fluconazol diariamente, durante un período de siete días. Los resultados mostraron que las quejas relacionadas con la enfermedad mejoraron en aproximadamente un 44% en el grupo de Garcin y un 63.5% en el grupo de fluconazol. Los síntomas generales de la enfermedad (enrojecimiento de la vulva y la vagina, secreción, lesiones pustulopapulares y cuello uterino anormal) mejoraron en aproximadamente un 60% en el grupo de Garcin y un 71,2% en el grupo de fluconazol. Los resultados de la evaluación microscópica y el cultivo del flujo vaginal mostraron diferencias significativas antes y después de la intervención en ambos grupos por igual. Estos resultados muestran que las tabletas de Garcin podrían ser una alternativa al fluconazol para el tratamiento de la candidiasis vaginal.

En el estudio de Said MM y colaboradores<sup>3</sup> realizado en 2020 en Australia se pone de manifiesto

que el ajo es una posible forma alternativa de tratamiento en la candidiasis vaginal. Sin embargo, no se sabe por qué los pacientes informan un éxito variable con esta estrategia. Se ha demostrado que el extracto de ajo fresco regula a la baja el supuesto gen de virulencia, SIR2 en *Candida albicans*. Este estudio tuvo como objetivo ver si las observaciones anteriores eran reproducibles para el gen responsable de candidalísina (ECE1). Se compararon dos cepas clínicas de pacientes con eficacia variable reportada del uso de ajo para el tratamiento de la candidiasis vaginal. El tratamiento con extracto de ajo fresco y alicina pura (un compuesto activo producido en ajo cortado) resultó en una disminución en la expresión de SIR2 en todas las cepas. Por el contrario, la expresión de ECE1 estaba regulada por aumento en una cepa de referencia y un aislado de un paciente que no respondía a la terapia con ajo, mientras que en un aislado de un paciente que respondía a la terapia con ajo, se produjo una baja regulación de ECE1. Por tanto, los estudios futuros que investiguen la efectividad de la fitoterapia con ajo deben tener en cuenta las posibles respuestas variables de las cepas individuales.

En el estudio de Li WR y colaboradores<sup>4</sup> realizado en 2016 en China se investigaron la actividad antifúngica, la cinética y el mecanismo de acción molecular del aceite de ajo contra *Candida albicans*. Por un lado se determinó que la concentración inhibitoria mínima del aceite de ajo era de 0,35 µg/ml. Por otro lado, la observación por microscopía electrónica indicó que el aceite de ajo podría penetrar en la membrana celular de *Candida albicans*, así como en las membranas de los orgánulos como las mitocondrias, lo que provocaría la destrucción de los orgánulos y, en última instancia, la muerte celular. El análisis de secuenciación de ARN mostró que el aceite

de ajo induce la expresión diferencial de genes críticos, incluidos aquellos involucrados en procesos de diferencialmente se agruparon principalmente en 19 vías, que representan procesos celulares vitales como la fosforilación oxidativa, el ciclo celular y el procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico. Todo esto sugiere una respuesta de estrés de *Candida albicans* al tratamiento con aceite de ajo, además de una interrupción significativa del metabolismo normal y las funciones físicas de *Candida albicans*.

La candidiasis vaginal es muy frecuente en las mujeres, de tal manera, que la demanda de nuevas alternativas de tratamiento es cada vez más relevante; especialmente para las terapias con menos efectos secundarios, mejor tolerabilidad y menor costo, al tiempo que ofrece una mejor calidad de vida en términos de prevención de enfermedades. El uso adecuado de alternativas terapéuticas puede contribuir eficazmente a la erradicación de *Candida albicans*<sup>5</sup>.

No obstante, se debe tener en cuenta que aunque la evidencia muestre resultados positivos, es necesario incrementar la cantidad de investigaciones en este prometedor tratamiento para establecer recomendaciones generalizadas. De esta manera se podrán descubrir los efectos a largo plazo del ajo sobre *Candida albicans*, la dosis idónea, la duración más adecuada del tratamiento o su efecto sinérgico con otras terapias.

Así, los profesionales sanitarios podrán incrementar la calidad asistencial de sus cuidados, ofrecer alternativas al fluconazol, hacer frente a la resistencia de *Candida albicans*, conseguir resultados satisfactorios con menos efectos secundarios,

oxidación-reducción, patogénesis y respuesta celular a medicamentos. Además, los genes expresados garantizar las buenas prácticas asistenciales al seguir la última evidencia publicada e incrementar la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Varadarajan S, Narasimhan M, Malaisamy M, Duraipandian C. Invitro Anti-mycotic Activity of Hydro Alcoholic Extracts of Some Indian Medicinal Plants Against Fluconazole Resistant Candida Albicans. J Clin Diagn Res. 2015; 9(8): ZC07-10. doi: 10.7860/JCDR/2015/14178.6273.
2. Ebrahimi F, Dolatian M, Moatar F, Majd HA. Comparison of the Therapeutic Effects of Garcin(®) and Fluconazole on Candida Vaginitis. Singapore Med J. 2015; 56(10): 567-72. doi: 10.11622/smedj.2015153.
3. Said MM, Watson C, Grando D. Garlic Alters the Expression of Putative Virulence Factor Genes SIR2 and ECE1 in Vulvovaginal C. Albicans Isolates. Sci Rep. 2020; 10(1): 3615. doi: 10.1038/s41598-020-60178-0.
4. Li WR, Shi QS, Dai HQ, Liang Q, Xie XB, Huang XM, et al. Antifungal Activity, Kinetics and Molecular Mechanism of Action of Garlic Oil Against Candida Albicans. Sci Rep. 2016; 6: 22805. doi: 10.1038/srep22805.
5. Felix TC, de Brito Röder DVD, Dos Santos Pedroso R. Alternative and Complementary Therapies for Vulvovaginal Candidiasis. Folia Microbiol (Praha). 2019; 64(2): 133-141. doi: 10.1007/s12223-018-0652-x

## Editorial

### Ultrasonografía y Diagnóstico Prenatal

Pilar Diaz Corvillon<sup>1,2</sup>, Enrique Oyarzun Ebensperger<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Medicina Materno Fetal. Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Clínica Dávila.

<sup>3</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad de los Andes y Clínica Universidad de los Andes.

En este número de nuestra revista, dos artículos tienen relación con el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas. El primero refiere la experiencia del Hospital Dr. Sótero del Río, con 404 pacientes evaluadas entre 2010 y 2019 por sospecha de malformaciones congénitas (MC) o marcadores de aneuploidías, a una EG promedio de 29 semanas. En algo más de la mitad se realizó estudio genético, encontrando resultado anormal en el 40% de los casos. No sabemos cuántos recién nacidos hubo con malformaciones no diagnosticadas ya que el trabajo sólo analiza las pacientes evaluadas por sospecha ultrasonográfica.

El segundo trabajo proviene del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y analiza la frecuencia de las 3 alteraciones cromosómicas consideradas letales en la ley de interrupción voluntaria del embarazo (trisomías 9,13 y 18), en los estudios citogenéticos prenatales (en líquido amniótico o sangre fetal), realizados entre 2000 y 2017. Hubo 2305 muestras, de las cuales 19% correspondieron a dichas aneuploidías. La mayor parte de las muestras fueron en líquido amniótico (93.5%), y un 43% del total de exámenes realizados resultaron anormales.

Es interesante que el porcentaje de muestras anormales es similar en ambos trabajos, alrededor de 40%. Como los autores del primer trabajo mencionan, también llama la atención el hecho de que la edad gestacional promedio del examen realizado fue 29 semanas, lo que es una edad avanzada para los esfuerzos que se han hecho en el diagnóstico precoz de aneuploidías, con el fin de practicar la terminación del embarazo, o aborto, precozmente.

Ambos trabajos reconocen en sus referencias el aporte del pediatra Julio Nazer que es probablemente quien más publicó en Chile respecto de este tema,

permitiendo conocer mejor la epidemiología nacional al respecto.

En relación a malformaciones congénitas, si se examina nuestra Revista Chilena en los últimos 20 o 25 años, existen muchos casos clínicos reportados, pero también experiencias mayores como las de González y colaboradores en el Sótero del Río (1999)<sup>1</sup>, las del CERPO (2004)<sup>2</sup>, las numerosas contribuciones de Viñals y Giuliano en Concepción (2002 y otras)<sup>3,4</sup>, las de Rubén González en el SSMS (2005)<sup>5</sup>, por ejemplo. La sensibilidad diagnóstica del ultrasonido (US) para MC en las series nacionales muestra resultados similares a las series extranjeras, alrededor del 50%.

Los dos estudios clásicos más importantes para establecer la incidencia de anomalías congénitas mayores y menores fueron el de Marden y cols. (1964)<sup>6</sup> y el de Chung y cols. (1987).<sup>7</sup> En ambos estudios el porcentaje total sumando anomalías congénitas mayores y menores se acerca al 16% de los RN examinados; para el primer estudio, 2% de malformaciones mayores y 14% con alguna malformación menor en 4412 recién nacidos (RN); y para el segundo, 6% malformaciones mayores, y 15% de anomalías totales en 52332 RN. En Chile, el estudio más importante es el de Nazer (2011)<sup>8</sup> que incluye varios países latinoamericanos analizando 2.409.207 RN, con un 2.7% de malformaciones mayores en general, y 3.1% en Chile (3.9% en estudio posterior del 2014)<sup>9</sup>.

En la medida que los países se desarrollan, prematuridad y malformaciones congénitas son las dos causas más importantes de morbimortalidad perinatal.

La discusión hasta avanzados los años 80 respecto de ecografía y embarazo era en relación a si toda paciente embarazada debía tener ecografía, y el NIH (EE.UU) en la época aconsejaba examen selectivo sólo por un número de indicaciones

específicas. Los estudios randomizados al respecto, comparando ecografía de rutina versus selectiva, no han mostrado reducción de la mortalidad perinatal<sup>10</sup>.

En la actualidad el US forma parte rutinaria del control prenatal, y en la última guía nacional, correspondiente al año 2015,<sup>11</sup> donde muchos médicos del país trabajamos, sugerimos, como otros centros del mundo, realizar 3 exámenes durante el embarazo, cada uno de ellos con fines específicos (11 a 14, 22 a 24 y 30 a 34 semanas).

Hoy muchas pacientes acuden a más exámenes ultrasonográficos de los indicados, reemplazando incluso controles prenatales formales. Aún más, algunos médicos utilizan esta herramienta diagnóstica en su consulta. Y si bien debemos reconocer que las imágenes hoy ofrecidas por la tecnología son atractivas, el hacer bien las cosas exige que los centros académicos y con programas de posgrado en la especialidad respondan preguntas que antes no existían:

¿Son los objetivos del control prenatal los mismos del pasado? Si la detección de MC o de cromosopatías es un objetivo, ¿cómo lo hacemos? ¿Realizamos ecografía entre las 11 y 14 semanas, y además diagnóstico prenatal no invasivo en sangre materna? ¿En toda la población? ¿A qué edad gestacional?

Si se trata de hacer un aborto sería importante un diagnóstico lo más precoz posible, porque vaciar el útero puede ser más sencillo que a edades gestacionales mayores, y socialmente los cercanos a la paciente quizás no se enteren del embarazo. Si no se trata de hacer un aborto, el diagnóstico precoz no parece tan importante. En el futuro el diagnóstico prenatal en sangre materna será de muy bajo costo, y se podría plantear realizarlo a toda la población con un examen de US a cierta edad gestacional de acuerdo a los objetivos buscados. La evidencia hoy disponible muestra que el examen materno no basta, y que por lo tanto no reemplaza al examen de US<sup>12</sup>.

Si el diagnóstico prenatal de las MC es un objetivo, es evidente que debemos incluir una adecuada evaluación cardíaca, dado que esas malformaciones están entre las más frecuentes al nacer<sup>13</sup>.

Y, finalmente, todo aquel que haga un diagnóstico prenatal de alguna anomalía, asume una responsabilidad que obliga a dedicarle tiempo suficiente a esos padres, acompañarlos, apoyarlos psicológica y emocionalmente, e informarlos adecuadamente, con otros especialistas, acerca de la certeza diagnóstica, pronóstico, y posibles intervenciones fetales o neonatales. Desde el punto

de vista de políticas públicas, debe además alcanzarse un equilibrio entre los costos económicos de un programa y lo que es mejor para los miembros de la sociedad.

En la actualidad existe preocupación por la medición de calidad en todas las especialidades médicas, y existen indicadores aceptados, de modo que los Departamentos y servicios clínicos deberán, tarde o temprano, evaluar sus porcentajes de inducción de trabajo de parto, de operación cesárea, de necesidad de transfusiones sanguíneas, y también, por cierto, el diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas. Aún más, estas cifras deberán ser conocidas y de dominio público, por centro o establecimiento, y también por individuo, de modo que cada paciente decida donde se controlará no sólo de acuerdo a los costos, sino también de acuerdo a los resultados mostrados.

## REFERENCIAS

- González R, Cartens M, Gómez R, Medina L, Gutiérrez J, Arriagada P,. Anomalías congénitas en población de bajo riesgo: screening con ultrasonido prenatal en un sistema público de salud. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1999; 64: 247–55.
- Rodríguez A JG, Enríquez G G, Hering A E, *et al*. Centro de referencia perinatal oriente (CERPO): evaluación de la experiencia del primer año. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2004; 69: 107–11.
- Viñals L. F, Giuliano B. A. Cardiopatías congénitas: incidencia antenatal. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2002; 67: 203–6.
- Viñals L. F, Giuliano B. A. Cardiopatías congénitas: incidencia postnatal (II). *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2002; 67: 207–10.
- González G. R, Dezerega P. V, Vásquez M. R. Contribución de la ecografía rutinaria en el período 22 a 26 semanas al diagnóstico de anomalías congénitas: experiencia de 2 años, en 1162 ecografías. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2005; 70: 289–95.
- Marden P, Smith D, McDonald M. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations: A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J Pediatr* 1964; 64: 357–71.
- Chung CS, Myriantopoulos NC, Opitz JM, Reynolds JF. Congenital anomalies: Mortality and

- morbidity, burden and classification. *Am J Med Genet* 1987; 27: 505–23.
8. Nazer H J, Cifuentes O L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Revista médica de Chile* 2011; 139: 72–8.
  9. Nazer H J, Cifuentes O L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010. *Revista médica de Chile* 2014; 142: 1150–6.
  10. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; : CD001451.
  11. MINSAL. Guía perinatal. 2015 [https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL\\_2015\\_%20PARA%20PUBLICAR.pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf).
  12. Miranda J, Miño FP y, Borobio V, *et al.* Should cell-free DNA testing be used in pregnancy with increased fetal nuchal translucency? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2020; 55: 645–51.
  13. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 367–9.
-

## Trabajo Original

### Efecto de la borra de café sobre la biológica espermática: aproximación in vitro

#### Effect of spent coffee grounds on sperm biology: in vitro approach

Brayan Alexander Rojas Mesa, Walter D. Cardona Maya.

---

Grupo Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

#### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo fue establecer el efecto de la borra de café sobre la movilidad y los parámetros funcionales de los espermatozoides humanos in vitro.

**Materiales y métodos:** La borra de café, un subproducto obtenido en establecimientos especializados en la preparación de café soluble a base de grano, se diluyó en tampón fosfato salino y se mezcló en proporciones iguales con las muestras de semen de 16 voluntarios aparentemente sanos. A cada muestra se le determinó el efecto sobre la movilidad espermática en función del tiempo (30, 60, 90 y 120 minutos, n=16) y sobre los parámetros funcionales (n=6) por medio de citometría de flujo: potencial de membrana mitocondrial, producción de especies reactivas de oxígeno y lipoperoxidación de la membrana espermática.

**Resultados:** La incubación de los espermatozoides con la borra de café evidenció un cambio positivo en la movilidad espermática. Adicionalmente, la incubación con la borra de café incrementó significativamente el potencial de membrana mitocondrial en los espermatozoides.

**Conclusión:** La borra de café, seguramente debido a los compuestos antioxidantes, afecta positivamente la movilidad espermática aumentando el potencial de membrana mitocondrial. Por lo tanto, esto es un paso inicial en la búsqueda de un suplemento de origen natural que aumente la calidad seminal.

**Palabras claves:** Borra de café, antioxidante, espermatozoides, fertilidad, semen.

#### ABSTRACT

**Objective:** The objective of this work is to establish the effect of spent coffee grounds on the motility and functional parameters of human spermatozoa, in vitro.

**Materials and methods:** Spent coffee grounds, a by-product obtained in specialized establishments in the preparation of soluble coffee based on grain, was diluted in saline phosphate buffer and mixed in equal proportions with semen samples from 16 apparently healthy volunteers. Each sample was determined the effect on sperm motility as a function of time (30, 60, 90 and 120 minutes, n=16) and on functional parameters (n=6) by means of flow cytometry: mitochondrial membrane potential, reactive oxygen species production and membrane lipoperoxidation.

**Results:** The incubation of the spermatozoa with the spent coffee grounds showed a positive change in sperm motility. Additionally, incubation with spent coffee grounds significantly increased the mitochondrial membrane potential in human sperm cells.



Conclusion: Spent coffee grounds, probably due to antioxidant compounds, positively affects sperm motility by increasing mitochondrial membrane potential. Therefore, this is an initial step in the search for a supplement of natural origin that increases seminal quality.

**Keywords:** spent coffee grounds, antioxidant, human spermatozoa, fertility, sperm, semen.

## INTRODUCCIÓN

El café es un producto agrícola con importancia económica para muchos países, es así como para finales de 2018 se exportaron en el mundo más de 10 millones de sacos de café siendo Brasil, Colombia y Vietnam los tres principales exportadores <sup>1</sup>. Esta alta exportación ratifica que la compra de café, con el propósito de ser usado como una bebida preparada mediante infusión a partir del fruto de los cafetos, se ha convertido en un elemento indispensable de la canasta familiar <sup>2,3</sup>.

El fruto de café pertenece a la familia de las rubiáceas de las cuales existen 500 géneros y más de 6000 especies (el arábigo, la robusta, el liberiano y el excelso entre otras) <sup>4</sup>, siendo las especies más importantes comercialmente el arábigo y la robusta. Todas las especies de café se caracterizan por tener más de 1000 sustancias químicas, incluyendo: carbohidratos, lípidos, compuestos nitrogenados, vitaminas, minerales, alcaloides además de compuestos fenólicos <sup>3,5,6</sup>.

La robusta se caracteriza por tener el fruto de mayor concentración de cafeína, mientras que el fruto de la arábica presenta mayor producción y consumo en el mundo debido seguramente al aroma y suave sabor al paladar; sin ningún tratamiento el grano de café arábigo posee una concentración de cafeína relativamente bajo, entre 0,6 y 1,7% <sup>6</sup>.

Durante la producción las semillas de café pasan por diferentes procesos de madurez, lavado, almacenamiento, selección y tostación antes de llegar a su presentación final como bebida. El proceso de tostación es fundamental y se basa en la transformación de los granos de café mediante la aplicación de calor generando cambios en el color, la forma, el volumen, la masa, la humedad y la densidad del grano induciendo variabilidad en las concentraciones de ácidos, proteínas, azúcares e incluso cafeína <sup>7</sup>, modificando el olor y el sabor final del producto. En la industria cafetera uno de los residuos de mayor producción es la borra de café, representa el 10% del peso neto del café cosechado, contiene importantes cantidades de compuestos

orgánicos como ácidos grasos, lignina, celulosa, hemicelulosa e incluso polisacáridos los cuales podrían explotarse como fuente de productos de valor agregado, incluyendo compostaje <sup>8,9</sup>, producción de biodiesel, como fuente de azúcares, precursor para la producción de carbón, e incluso como bioabsorbentes de iones metálicos <sup>10</sup>.

El compuesto más importante y reconocido del café es la cafeína, un estimulante del sistema nervioso central (SNC), con capacidad para aumentar las concentraciones de calcitonina, relajar los músculos lisos y estimular la frecuencia cardíaca <sup>11</sup>; una ingesta moderada de 400 mg/día de cafeína no se asocia con ningún efecto adverso para la salud <sup>12</sup>, solo las mujeres en edad reproductiva y los niños deberían tener restricciones para su consumo debido a que existe evidencia que demuestra que la ingesta de cafeína durante el primer trimestre del embarazo incrementa el riesgo de aborto espontáneo <sup>12,13</sup>.

Durante los últimos 50 años el consumo de café se ha relacionado con diversos ámbitos de la salud debido a la popularidad y a los beneficios de su consumo, los efectos que puede generar en las personas que lo consumen constantemente se han asociado con la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) <sup>14,15</sup> y el riesgo cardiovascular <sup>16,17</sup>. Sin embargo, el consumo de café moderado o alto se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer carcinoma renal <sup>18,19</sup>. En enfermedades como el Parkinson una taza de café al día se encuentra asociada a una reducción del 10% de riesgo a padecerla <sup>20</sup> y con respecto a la obesidad los extractos de café verde sugieren un beneficio al ser utilizados como suplementos para la reducción del peso <sup>21,22</sup>.

Estos estudios que relacionan el café y la cafeína con afecciones como las enfermedades cardiovasculares <sup>23-25</sup>, la DM2 <sup>26,27</sup> y el cáncer <sup>28</sup> presentan resultados contradictorios <sup>5,29</sup> debido principalmente al tipo de café utilizado, además el consumo de café está estrechamente relacionado con otros factores de riesgo para estas enfermedades como el consumo de cigarrillo <sup>18,20,30</sup>, la ingesta de alcohol <sup>30</sup> y el sedentarismo <sup>31</sup>.

Desde otra perspectiva, durante los tratamientos de reproducción asistida en un estudio realizado sobre el impacto que genera la ingesta de café diaria en las mujeres danesas durante sus tratamientos de fertilidad, se demostró que entre una y cinco tazas de café por día, aumentan las probabilidades de obtener una resolución exitosa<sup>32</sup> y en el ámbito de la fertilidad masculina se evidenció que el consumo de más de 272 mg/día, está asociado a una menor probabilidad de concebir un bebe vivo<sup>33</sup>. En contraste, existe evidencia sobre el efecto negativo del consumo de café sobre la fertilidad masculina<sup>34</sup> dada la característica que posee la cafeína de difundirse libremente en el ovario y los testículos humanos, esta propiedad fue descrita por Goldstein y Warren al evaluar testículos de pacientes sometidos a orquiectomía bilateral a causa del cáncer de próstata, a estos se les administró 1 g de benzoato sódico de cafeína 30 minutos antes del procedimiento quirúrgico, lo que posteriormente en la evaluación de los testículos mostró que la cafeína tiene acceso a las gónadas adultas y que logra en estos tejidos concentraciones similares a las del plasma<sup>35</sup>.

De otro lado, el estrés oxidativo es un fenómeno que se desarrolla cuando la cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) sobrepasa el balance entre la producción y capacitación generando consecuencias negativas en los procesos celulares<sup>36</sup>, en los espermatozoides la producción de ROS se correlaciona negativamente con su calidad fisiológica, la formación de los ROS se ha relacionado con la infertilidad, un estudio realizado en hombres infértiles ha evidenciado la existencia de una mayor cantidad de ROS en estos pacientes en comparación con hombres fértiles<sup>37</sup>, en adición a estos resultados otras investigaciones han determinado que los pacientes y donantes con parámetros normales en la movilidad espermática tienen una menor formación de ROS respecto a los que presentaban una movilidad espermática anormal<sup>38</sup>, sin embargo niveles bajos de especies reactivas de oxígeno, son necesarias para el proceso de capacitación y fecundación<sup>39</sup>.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue establecer los efectos que tiene la borra de café sobre la calidad seminal, determinando *in vitro* los cambios que esta puede generar sobre la movilidad y los parámetros funcionales de los espermatozoides humanos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### ***Muestras seminales***

Se incluyeron 16 muestras de semen de voluntarios aparentemente sanos con una edad promedio de 24 años (20 a 28 años), sin hijos, con parámetros seminales normales y que no fumaran, la muestra seminal fue recolectada mediante masturbación después de un periodo de abstinencia sexual de 2 a 5 días y se evaluaron en un máximo de 2 horas después de su recolección<sup>40</sup>. Cada individuo firmó un consentimiento informado aprobado por el Comité de Bioética, Facultad de Medicina, de la Universidad de Antioquia, después de leer y entender el propósito de la investigación.

A cada muestra de semen se le realizó la cuantificación de la movilidad por medio de microscopía a partir del lineamiento establecido por el manual de análisis seminal de la Organización Mundial de la Salud (OMS): movilidad tipo I (progresiva), movilidad tipo II (no progresiva), movilidad total (I+II) y movilidad tipo III (espermatozoides inmóviles).

### ***Incubación directa de los espermatozoides y la dilución de la borra de café en PBS***

En viales de 1.5 mL se realizó una dilución de los residuos del café seco (borra de café) con tampón fosfato salino (PBS, Gibco, Grand Island, NY, EE. UU.) a una concentración de 1.5 mg/mL. Se preparó una solución madre con el propósito de realizar todos los ensayos con similares condiciones y por lo tanto evitar alguna posible variación en la borra según la preparación o la temporada de preparación. Se preparó una dilución 1:2 de la muestra seminal con la borra de café y como control negativo la muestra de semen fue diluida 1:2 con PBS, se incubaron durante 2 horas a 37°C, cada 30 minutos se cuantificó al microscopio la movilidad espermática por duplicado.

### ***Evaluación de las propiedades funcionales de los espermatozoides***

Aproximadamente  $1 \times 10^6$  espermatozoides fueron incubados con borra de café y PBS durante 60 minutos a una temperatura de 37 °C, con el propósito de determinar los parámetros funcionales espermáticos mediante citometría de flujo: potencial de membrana mitocondrial, producción de especies reactivas de oxígeno y lipoperoxidación de la membrana celular.

### **Evaluación de potencial de membrana mitocondrial (PMM)**

Se evaluó usando la tinción con yoduro de 3,3'-di-hexiloxacarbocianina (DiOC6, Molecular Probes Inc., Países Bajos), un colorante lipofílico, catiónico y selectivo para mitocondrias de células vivas, este se caracteriza por mostrar el estado del potencial de la membrana mitocondrial. El yoduro de propidio (IP, Molecular Probes Inc., Países Bajos) se utilizó como tinción para discriminar los espermatozoides necróticos/muertos <sup>37,41</sup>. Los datos fueron analizados como el porcentaje de espermatozoides vivos con alto y bajo PMM y de espermatozoides necróticos/muertos.

### **Evaluación de especies reactivas de oxígeno (ROS)**

Se evaluaron midiendo los niveles intracelulares de ROS (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HO-ONNOO-) espermáticos, utilizando 2',7'-diclorofluoresceína diacetato (DCFH-DA) con IP para excluir los espermatozoides necróticos/muertos. Los resultados se expresaron como el porcentaje de espermatozoides negativos para IP y positivos para DCFH-DA molécula de señal permeable no fluorescente, altamente sensible a cambios de oxidación/reducción <sup>41</sup>.

### **Evaluación de lipoperoxidación de la membrana celular (LIPOPX)**

Para evaluar el estado de lipoperoxidación de la membrana celular espermática se usó el colorante BODIPY (581/591) C11 (MolecularProbes Inc., Países Bajos) de acuerdo con el método propuesto por Aitken *et al.* <sup>42</sup>. Los resultados se expresan como el porcentaje de espermatozoides que exhiben la respuesta de fluorescencia verde.

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo determinando los valores de media y rango de la movilidad espermática evaluados cada 30 minutos durante las 2 horas de incubación a las que se expusieron los espermatozoides a la borra de café. Los resultados de citometría de flujo fueron analizados mediante el programa FlowJo (TreeStar, Inc. Oregon, USA). Adicionalmente, se realizó una prueba Wilcoxon para la comparación de los grupos, todas las determinaciones se realizaron mediante el programa estadístico GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software,

San Diego, CA, EE. UU.) y se consideró un nivel mínimo de significancia del 95%, valor p de 0.05.

### **RESULTADOS**

El análisis del efecto de la borra de café sobre los espermatozoides, fueron divididos según el tipo de movilidad I (progresiva), II (no progresiva), I+II (movilidad total) y III (inmóviles), se compararon en función del tiempo con respecto al control negativo.

Se observaron cambios significativos en la movilidad tipo I, I+II y III, en los cuales se presenta una disminución de la movilidad en muestras que fueron incubadas sin el estímulo desde los 30 minutos y un aumento de la movilidad en las muestras incubadas con la borra de café (Figura 1 A-B y Figura 2 A-B). El mayor efecto de la borra de café sobre la movilidad tipo I de los espermatozoides se observó entre los 60 (49,81 ± 16,51) y 90 minutos (48,63 ± 12,97) post incubación (Tabla 1), en contraste, la muestra control desde los 30 minutos (38,8 ± 14,98) evidencia un descenso en la movilidad espermática, esta tendencia se manifestó de forma significativa entre el control y la borra de café en los mismos tiempos para la movilidad total y para los espermatozoides inmóviles (Tabla 1).

La borra de café incremento el potencial de membrana mitocondrial (14.4%) respecto a la muestra sin estímulo (7.9%, p=0,03, Figura 3A), no obstante, no se encontró una diferencia significativa en los valores de intensidad media de fluorescencia entre estas poblaciones (Figura 3B).

Al evaluar la producción de ROS de las muestras seminales no se observaron diferencias significativas al comparar los valores obtenidos para las muestras con el estímulo en contraposición a aquellas que no lo tenían (p>0.05, Figura 3C).

Finalmente, el estado de la lipoperoxidación de la membrana espermática no evidenció alteración en las muestras con el estímulo y aunque la diferencia con respecto al grupo control es estadísticamente no significativo (p>0,05), las muestras con el estímulo si mostraron un menor porcentaje (Figura 3C) de espermatozoides con lipoperoxidación de la membrana y una menor intensidad media de fluorescencia (Figura 3D).

### **DISCUSIÓN**

En el presente estudio, se realizó la evaluación *in vitro* del efecto de la borra de café sobre la biología espermática, los hallazgos de este estudio evidencian

que la borra de café (1.5 mg/mL) afecta positivamente la movilidad.

La borra de café contiene niveles de cafeína variables (arábica (0.5%) o robusta (0.2%))<sup>10</sup>, existen estudios en los cuales se evidencia que la administración oral de 5 mg/kg o 300 mg de cafeína induce una concentración plasmática de 10 µg/mL<sup>43,44</sup>, otros demuestran que el consumo diario de 240-300 mg de cafeína es equivalente a la ingesta de 3-7 mg de cafeína/kg de peso corporal en un adulto<sup>45</sup>, Beach *et al.*, evaluaron la capacidad que tiene la cafeína de excretarse en el semen, comparándolo con las concentraciones de cafeína en sangre, evidenciando que la cafeína puede equilibrar su concentración entre la sangre y los órganos accesorios de la reproducción logrando así ser secretada en el eyaculado, a su vez determinaron que una dosis de hasta 400 mg de cafeína no afectan la concentración, ni el volumen espermático<sup>46</sup>, el consumo de café/te durante las últimas 24 horas antes de la eyaculación en 209 pacientes evidencio como resultado más significativo la disminución en la fragmentación de ADN espermático<sup>47</sup>, además estudios *in vitro* en muestras seminales de jabalí congelados y descongelados por cafeína y adenosina, demostraron que la cafeína incrementa la incidencia de penetración al oocito, también se evidencio que la cafeína logro un efecto mucho mayor en la capacitación de los espermatozoides y permitió la reacción acrosómica espontánea<sup>48</sup>.

La cafeína es un compuesto que se encuentra además del café, en él te, las bebidas carbonatadas, medicamentos no prescritos y otros alimentos (cacao, helado y tortas). La cafeína cruza con facilidad las membranas biológicas (gastrointestinal, hematoencefálica y placentaria) lo que le permite distribuirse rápidamente por todo el cuerpo<sup>49</sup>, además cuenta con la capacidad de hidrolizar las grasas logrando producir ácidos grasos libres y de inhibir la lipoperoxidación que se da por medio de los radicales hidroxilo (OH), peróxidos (ROO) y moléculas de oxígeno en estado de excitación (oxígeno singlete)<sup>49-52</sup>. El café también cuenta con componentes como el ácido clorogénico el cual se encuentra conformando entre 70-350 mg de una taza de café de 200 mL de los cuales son absorbidos en el intestino alrededor del 33%<sup>53,54</sup>, este compuesto cuenta con gran capacidad antioxidante en todas las presentaciones de producción como el café verde, tostado y

subproductos relacionados (pulpa, mucilago, pergamino y borra)<sup>54</sup>.

La borra se obtiene a partir de la preparación del café soluble y representa la parte insoluble del grano de café tostado que en la actualidad se presenta como un problema de contaminación para la industria cafetera difícil de ser degradado y que necesita de mucho tiempo para ser eliminado parcialmente por la acción microbiana<sup>55</sup>, por esta razón se han estudiado posibilidades en la utilización de la borra de café para la producción de biocombustibles, de proteínas y hongos comestibles, además de variables como medio para la elaboración de papel<sup>55</sup> y basados en los resultados de este estudio como un activador de espermatozoides humanos.

En cuanto a utilidades dirigidas al ámbito de la salud no existe evidencia científica que muestre la implementación de la borra de café, sin embargo, investigadores como Félix O *et al.*, han demostrado al valorar la actividad antioxidante y el contenido de metabolitos antioxidantes en muestras de café pergamino tipo Arábica, que en el proceso de tostación de grado medio se da un aumento en el contenido de metabolitos secundarios como fenoles y flavonoides, además de aumentar la actividad antioxidante<sup>56</sup>, con esta misma idea Fonseca García L *et al.* al evaluar la capacidad antioxidante y el contenido de fenoles totales en café y subproductos del mismo, han obteniendo en muestras comerciales y muestras sin tostar registros positivos de fenoles totales y capacidad antioxidante<sup>57</sup>, así mismo en un estudio publicado en 2013 en el cual se buscaba recuperar antioxidantes naturales de la borra de café, se determinó que todos los residuos recolectados mostraban grandes cantidades de fenoles totales y una alta capacidad antioxidante en extractos que usaron como disolvente el etanol<sup>58</sup>, por el contrario, el incremento de la temperatura y el tiempo por encima del grado medio en el proceso de tuestión genera un efecto negativo sobre la actividad antioxidante, esto se evidencio en la demostración de Bernard A. Goodman *et al.*, el cual expone el café instantáneo a unas temperaturas de 27-77 °C otorgándole características prooxidantes que le permiten comportarse como fuente de radicales libres para la molécula de ácido ascórbico<sup>59</sup>.

Los cambios significativos observados en el presente estudio sobre la movilidad espermática pueden obedecer a la existencia de concentraciones altas de antioxidantes en la borra de café, según el

estudio realizado por B. Rodríguez-Alonso *et al.*, sobre 78 muestras seminales evidencio que en todas aquellas que contenían un nivel elevado de estrés oxidativo se presentó un incremento en la fragmentación del ADN espermático con una progresión de 2.5% por cada hora transcurrida en comparación con las muestras que tenían una estabilidad en la fragmentación del ADN <sup>60</sup>, el estrés oxidativo altera la capacidad fecundante <sup>39</sup>, y los antioxidantes contrarrestan el efecto nocivo de los radicales <sup>61</sup>.

El estrés oxidativo se genera cuando los niveles de ROS exceden la capacidad antioxidante, aunque las ROS tienen un papel primordial durante una serie de eventos espermáticos, su aumento afecta la calidad seminal, causando infertilidad <sup>36,62,63</sup>. El aumento del estrés oxidativo resulta en la alteración de las características espermáticas al inducir la peroxidación lipídica de la membrana plasmática de los espermatozoides, la oxidación de espermatozoides cruciales proteínas y fragmentación del ADN espermático, lo que lleva a la infertilidad masculina <sup>64-66</sup>.

Reciente dos trabajos publicados por dos de los grupos más prestigiosos en los antioxidantes y la fertilidad <sup>67,68</sup>, confirman el papel importante que juegan los antioxidantes. El profesor Aitken <sup>67</sup> reafirma la importancia de controlar el estrés oxidativo en múltiples eventos, incluso algunos de estilo de vida modificables, lo cual permitir repercutir positivamente sobre la calidad seminal, mientras que el otro grupo demuestra que el tratamiento con antioxidantes durante tres meses mejora la calidad seminal, parámetros convencionales y funcionales, en hombres con infertilidad idiopática <sup>68</sup>.

Finalmente, en los espermatozoides las mitocondrias son orgánulos de mucha importancia, tienen como función principal el producir ATP <sup>69</sup>, daños en su estructura se relacionan con una disminución drástica de la movilidad espermática <sup>70</sup>, algunos de estos daños se relacionan con la producción de ROS <sup>71</sup>, en el presente estudio se observó que los espermatozoides que se encontraban con el estímulo de la borra de café presentaron un mayor PMM lo que sugiere que los extractos de borra de café generan una mayor actividad mitocondrial esto viéndose reflejado en el aumento de la movilidad espermática tipo I y I+.

## CONCLUSIONES

La borra de café, seguramente debido a los compuestos antioxidantes, afecta positivamente la movilidad espermática aumentando el potencial de membrana mitocondrial. Por lo tanto, esto es un paso inicial en la búsqueda de un suplemento de origen natural que aumente la calidad seminal *in vitro*.

## REFERENCIAS

1. Organization IC. Coffee Market Report 2019.
2. Belitz H, Grosch W, Schieberle P. Food chemistry. 2009. Milk and Dairy Products:498-545.
3. Gotteland M, de Pablo V S. Algunas verdades sobre el café. Revista chilena de nutrición 2007;34:105-15.
4. Figueroa-Hernández E, PÉREZ-SOTO F, GODÍNEZ-MONTOYA L. La producción y el consumo del café. ECORFAN Madrid, España 2015.
5. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. Critical reviews in food science and nutrition 2006;46:101-23.
6. Spiller MA. The chemical components of coffee. Caffeine 1998;1998:97-161.
7. Rivera Serna JS. Estudio de la influencia del método de Tostión en la calidad sensorial del café: Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá; 2017.
8. RODRIGUEZ N, Zambrano D. Los subproductos del café: fuente de energía renovable 2013. Report No.: 0120-0178.
9. Gonzalez LVP, Gómez SPM, Abad PAG. Aprovechamiento de residuos agroindustriales en Colombia. RIAA 2017;8:141-50.
10. Campos-Vega R, Loarca-Pina G, Vergara-Castañeda HA, Oomah BD. Spent coffee grounds: A review on current research and future prospects. Trends in Food Science & Technology 2015;45:24-36.
11. Lozano RP, García YA, Tafalla DB, Albaladejo MF. Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. Adicciones 2007;19:225-38.
12. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. Food Additives & Contaminants 2003;20:1-30.
13. Duro Mota E, Causín Serrano S, Campillos Páez MT, Vallés Ugarte M. Consumo de cafeína y riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre. Medifam 2001;11:105-8.

14. Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *International journal of epidemiology* 2015;44:551-65.
15. Santos RMM, Lima DRA. Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: A mini-review. *European journal of nutrition* 2016;55:1345-58.
16. Gaeini Z, Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Tea, coffee, caffeine intake and the risk of cardio-metabolic outcomes: findings from a population with low coffee and high tea consumption. *Nutrition & metabolism* 2019;16:28.
17. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:1043-51.
18. Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1986;77:351-6.
19. Salari-Moghaddam A, Milajerdi A, Surkan PJ, Larijani B, Esmailzadeh A. Caffeine, Type of Coffee, and Risk of Ovarian Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019;104:5349-59.
20. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of neurology* 2002;52:276-84.
21. Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P, Anantharaman K, Jéquier E. Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals. *The American journal of clinical nutrition* 1980;33:989-97.
22. Gorji Z, Nazary-Vannani A, Varkaneh HK, et al. The effect of green-coffee extract supplementation on obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 2019;153018.
23. Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. Caffeine and arrhythmias: time to grind the data. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2018;4:425-32.
24. Martínez-López S, Sarriá B, Mateos R, Bravo-Clemente L. Moderate consumption of a soluble green/roasted coffee rich in caffeoylquinic acids reduces cardiovascular risk markers: Results from a randomized, cross-over, controlled trial in healthy and hypercholesterolemic subjects. *European journal of nutrition* 2019;58:865-78.
25. Turnbull D, Rodricks JV, Mariano GF, Chowdhury F. Caffeine and cardiovascular health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2017;89:165-85.
26. Agardh E, Carlsson S, Ahlbom A, et al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. *Journal of internal medicine* 2004;255:645-52.
27. Whayne TF. Una taza de café y otras terapias alternativas en medicina clínica. *Revista costarricense de cardiología* 2009;11:41-6.
28. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutrition and cancer* 2010;62:271-83.
29. Nieto JGR, San Pedro EM, Luciano AG, Coronado JLB. Efectos del consumo de café para la salud cardiovascular, la diabetes y el desarrollo de cáncer. *Psicothema* 2004;16:531-47.
30. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *American journal of public health* 1992;82:85-7.
31. Leelarungrayub D, Sallepan M, Charoenwattana S. Effects of acute caffeinated coffee consumption on energy utilization related to glucose and lipid oxidation from short submaximal Treadmill exercise in sedentary Men. *Nutrition and metabolic insights* 2011;4:NMI. S8299.
32. Lyngsø J, Kesmodel US, Bay B, Ingerslev HJ, Andersen A-MN, Ramlau-Hansen CH. Impact of female daily coffee consumption on successful fertility treatment: a Danish cohort study. *Fertility and sterility* 2019.
33. Karmon AE, Toth T, Chiu YH, et al. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology* 2017;5:354-61.
34. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jørgensen N. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young Danish men. *American journal of epidemiology* 2010;171:883-91.
35. Goldstein A, Warren R. Passage of caffeine into human gonadal and fetal tissue. *Biochemical pharmacology* 1962;11:166-8.

36. Mayorga Torres B, Camargo M, Cadavid ÁP, Maya C, Walter D. Estrés oxidativo: ¿un estado celular defectuoso para la función espermática? *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2015;80:486-92.
37. Mayorga-Torres B, Cardona-Maya W, Cadavid A, Camargo M. Evaluación de los parámetros funcionales espermáticos en individuos infértiles normozoospermicos. *Actas urológicas españolas* 2013;37:221-7.
38. Agarwal A, Ikemoto I, Loughlin KR. Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. *The Journal of urology* 1994;152:107-10.
39. Iraizoz Barrios AM. Influencia del estrés oxidativo seminal en el resultado de técnicas de fertilización in vitro. 2017.
40. Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010.
41. Acevedo PCL, Maya WDC. Selección espermática in vitro: espermatozoides con mejores características funcionales. *Urología Colombiana* 2017;26:26-33.
42. Aitken RJ, Wingate JK, De Iuliis GN, McLaughlin EA. Analysis of lipid peroxidation in human spermatozoa using BODIPY C11. *MHR: Basic science of reproductive medicine* 2007;13:203-11.
43. Blanchard J, Sawers S. The absolute bioavailability of caffeine in man. *European journal of clinical pharmacology* 1983;24:93-8.
44. Alvi SN, Hammami MM. Validated HPLC method for determination of caffeine level in human plasma using synthetic plasma: application to bioavailability studies. *Journal of chromatographic science* 2011;49:292-6.
45. Mandel H. Update on caffeine consumption, disposition and action. *Food and Chemical Toxicology* 2002;40:1231-4.
46. BEACH CA, BIANCHINE JR, GERBER N. The excretion of caffeine in the semen of men: pharmacokinetics and comparison of the concentrations in blood and semen. *The Journal of Clinical Pharmacology* 1984;24:120-6.
47. Varea RL. Efecto de los factores ambientales en la calidad espermática del hombre: *Universitat Autònoma de Barcelona*; 2017.
48. Funahashi H, Nagai T. Regulation of in vitro penetration of frozen-thawed boar spermatozoa by caffeine and adenosine. *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research* 2001;58:424-31.
49. Dlugosz L, Bracken MB. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis. *Epidemiologic reviews* 1992;14:83-100.
50. Shi X, Dalal N, Jain A. Antioxidant behaviour of caffeine: efficient scavenging of hydroxyl radicals. *Food and chemical toxicology* 1991;29:1-6.
51. Devasagayam T, Kamat J, Mohan H, Kesavan P. Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1996;1282:63-70.
52. León-Carmona JR, Galano A. Is caffeine a good scavenger of oxygenated free radicals? *The Journal of Physical Chemistry B* 2011;115:4538-46.
53. Chaves C, Esquivel P. Ácidos clorogénicos presentes en el café: capacidad antimicrobiana y antioxidante. *Agronomía Mesoamericana* 2019;30:299-311.
54. Esquivel P, Jiménez VM. Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Research International* 2012;46:488-95.
55. Paz JEW, Guyot S, Herrera RR, et al. Alternativas Actuales para el Manejo Sustentable de los Residuos de la Industria del Café e del Café en México Current Alternatives for Sustainable Management of Coffee Industry By Current Alternatives for Sustainable Management of Coffee Industry By-Products Products in Mexico. *Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila* 2013;5.
56. Díaz FO, Ormaza AM, Rojano BA. Efecto de la Tostión del Café (*Coffea arabica* L. var. Castillo) sobre el Perfil de Taza, Contenido de Compuestos Antioxidantes y la Actividad Antioxidante. *Información tecnológica* 2018;29:31-42.
57. FONSECA-GARCÍA L, CALDERÓN-JAIMES LS, Rivera ME. Capacidad antioxidante y contenido de fenoles totales en café y subproductos del café producido y comercializado en Norte de Santander (Colombia). *Vitae* 2014;21:228-36.
58. Panusa A, Zuorro A, Lavecchia R, Marrosu G, Petrucci R. Recovery of natural antioxidants from spent coffee grounds. *Journal of agricultural and food chemistry* 2013;61:4162-8.
59. Goodman BA, Glidewell SM, Deighton N, Morrice AE. Free radical reactions involving coffee. *Food chemistry* 1994;51:399-403.

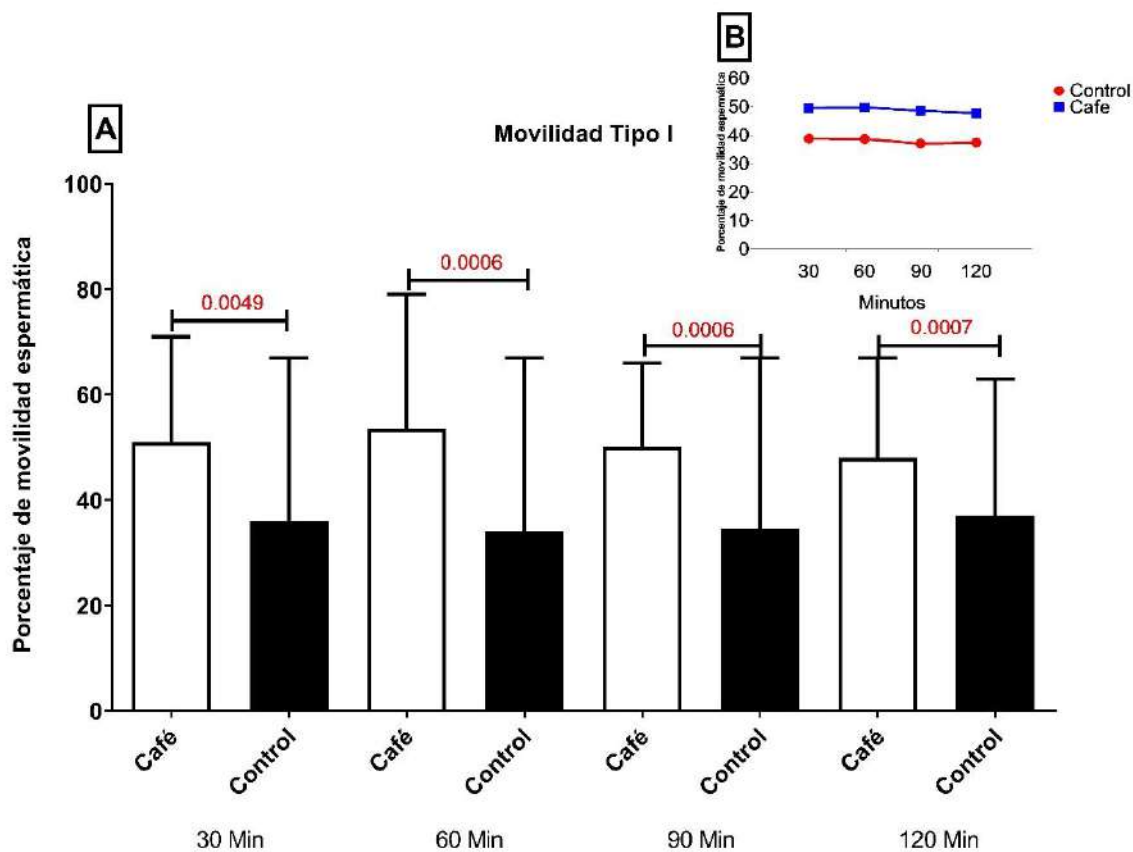
60. Rodríguez-Alonso B, López-Fernández C, Núñez-Calonge R, et al. Impacto del estrés oxidativo en la dinámica de fragmentación del ADN. *Revista Chil Obstet Ginecol* 2018;20:161-8.
61. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Médica Sur* 2018;20:161-8.
62. Mayorga-Torres JM, Agarwal A, Roychoudhury S, Cadavid A, Cardona-Maya WD. Can a Short Term of Repeated Ejaculations Affect Seminal Parameters? *J Reprod Infertil* 2016;17:177-83.
63. Mayorga-Torres BJM, Camargo M, Cadavid AP, du Plessis SS, Cardona Maya WD. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia* 2017;49.
64. Aitken RJ, Koppers AJ. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian journal of andrology* 2011;13:36.
65. Agarwal A, Virk G, Ong C, Du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *The world journal of men's health* 2014;32:1-17.
66. Mayorga Torres JM, Peña B, Cadavid AP, Cardona Maya WD. La importancia clínica del ADN espermático en el análisis seminal cotidiano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2015;80:265-8.
67. Rodríguez-Alonso B, López-Fernández C, Núñez-Calonge R, et al. Impacto del estrés oxidativo en la dinámica de fragmentación del ADN. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica* 2016;3:137-43.
68. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reproduction* 2020;159:R189-R201.
69. Arafa M, Agarwal A, Majzoub A, et al. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Antioxidants (Basel)* 2020;9.
70. Allauca P, Ugarelli A, Santiani A. Determinación del potencial de membrana mitocondrial mediante citometría de flujo durante el proceso de criopreservación de espermatozoides epididimarios de alpacas. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú* 2019;30:288-98.
71. Amaral A, Lourenço B, Marques M, Ramalho-Santos J. Mitochondria functionality and sperm quality. *Reproduction* 2013;146:R163-R74.
72. Paparella CV, Pavesi AB, Feldman RN, Bouvet BR. Importancia de la evaluación del estrés oxidativo en el semen humano. 2

## TABLAS Y FIGURAS

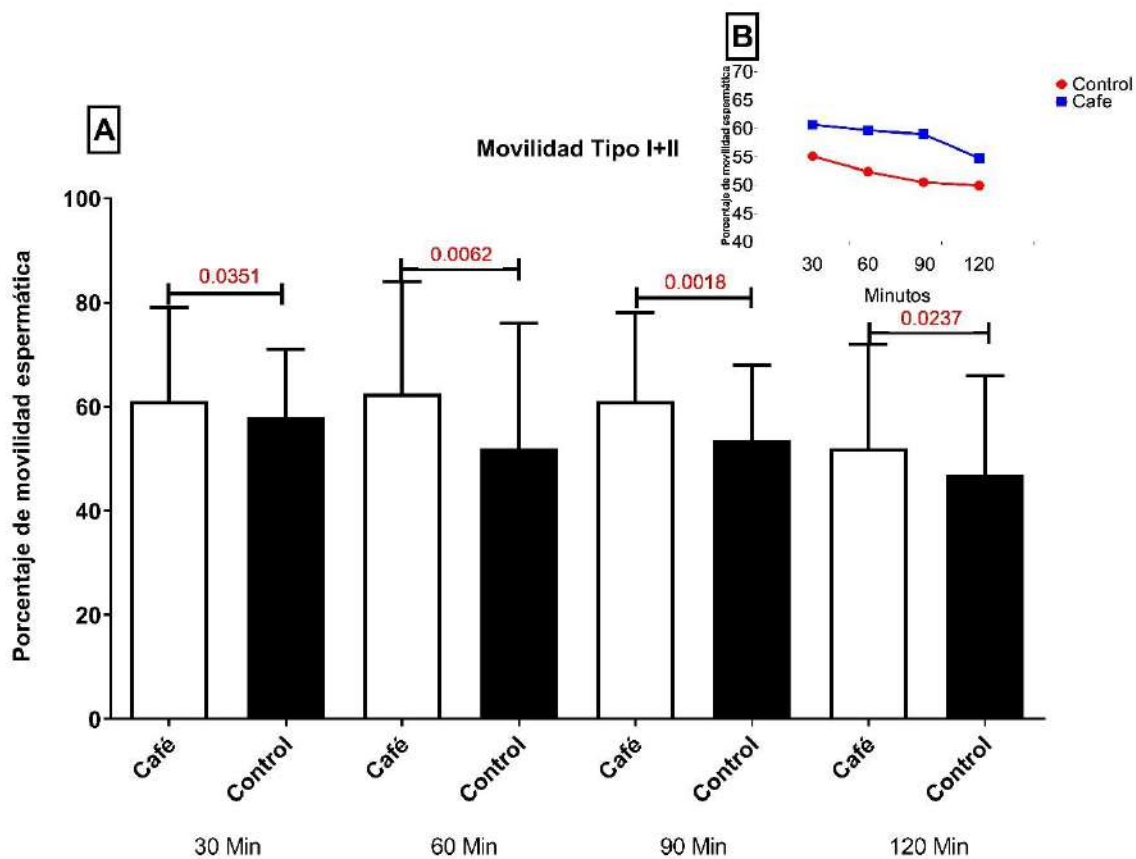
**Tabla 1.** Valores consolidados para la movilidad espermática. Evaluación en porcentaje de la movilidad tipo I, I+II y III de los espermatozoides incubados con la borra de café (1.5 mg/mL) en función del tiempo.

	Movilidad I							
	30 minutos		60 minutos		90 minutos		120 minutos	
	Borra	Control	Borra	Control	Borra	Control	Borra	Control
<b>Media</b>	49,53	38,8	49,81	38,69	48,63	37,06	47,73	37,47
<b>DS</b>	15,04	14,98	16,51	15,97	12,97	14,8	12,83	14,5
	Movilidad I+II							
<b>Media</b>	60,67	55,13	59,69	52,38	59	50,5	54,8	49,93
<b>DS</b>	10,85	10,28	12,68	13,68	9,338	13,4	11,39	11,49
	Movilidad III							
<b>Media</b>	38,87	44,4	39,38	47,19	40,25	48,94	43,67	49,53
<b>DS</b>	10,97	10,38	12,79	13,64	9,518	13,55	11,13	11,53

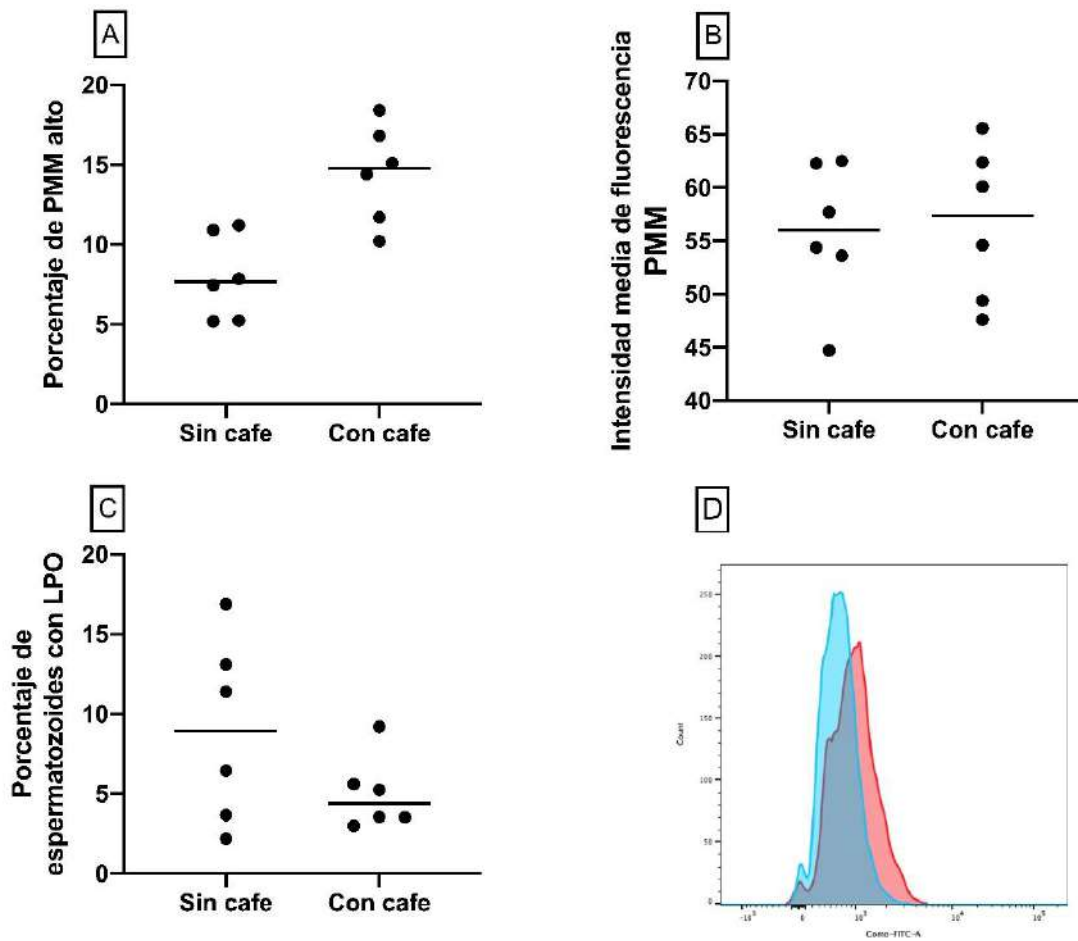




**Figura 1.** Movilidad espermática tipo I. A. Evaluación del efecto de la borra de café (1.5 mg/mL) en proporción 1:2 sobre la movilidad espermática tipo I en función del tiempo (30, 60, 90 y 120 minutos). B. Consolidado de los resultados.



**Figura 2.** Movilidad espermática total. A. Resultados del efecto de la borra de café (1.5 mg/mL) en proporción 1:2 sobre la movilidad espermática total en función del tiempo (30, 60, 90 y 120 minutos). B. Consolidado de los resultados.



**Figura 3.** Pruebas espermáticas funcionales. Evaluación del porcentaje de células con potencial de membrana mitocondrial alto (PMM, A,  $p=0,03$ ) e intensidad media de fluorescencia (B,  $p>0,05$ ). Distribución (C) e histograma representativo (D) del porcentaje de espermatozoides positivos para la liperoxidación de la membrana espermática ( $p>0,05$ ).

## Trabajo Original

### Experiencia clínica del uso de la ficha SIP/CLAP en mujeres con aborto espontáneo resuelto por vía quirúrgica

### Clinical experience of the use of the SIP/CLAP form use in women with spontaneous abortion treated by surgical means

Francisca Solar<sup>1</sup>, Karen Rumante<sup>2</sup>, Fernanda Valenzuela<sup>2</sup>, María Durán<sup>2</sup>, Manuela Bugueño<sup>3</sup>, Julio Jiménez<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Ginecóloga Referente Programa MUSA, Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Residentes Ginecología y Obstetricia, Universidad de Chile Sede Centro, Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Interna Medicina, Universidad de Chile Sede Centro, Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

<sup>4</sup> Ginecólogo Obstetra y Profesor Asistente departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina Sede Centro Universidad de Chile.

Proyecto Financiado por Red Centros Centinelas de atención de Mujeres en Situación de Aborto (Red CLAP MUSA). Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva. Organización Panamericana de la Salud, OPS.

Correspondencia a karen.rumante@gmail.com

## RESUMEN

**Introducción y Objetivos:** En Chile, existen datos parcializados en cuanto a la prevalencia de aborto. La población migrante ha generado un cambio en las características de las pacientes en situación de aborto. El objetivo es describir las características demográficas y clínicas de las mujeres con aborto de manejo quirúrgico con y sin complicaciones.

**Métodos:** Estudio Descriptivo Transversal. Se incluyeron mujeres atendidas por aborto, sometidas a método de evacuación y que estuvieran ingresadas al sistema SIP/CLAP. Se compararon mujeres con o sin complicaciones con respecto a diferentes características demográficas y clínicas. Se calculó Odd Ratio para algunas variables de interés.

**Resultados:** Se incluyeron 554 mujeres, un 13% (N= 73) tuvo complicación al ingreso, principalmente hemorrágica (40%). Las características demográficas fueron similares en ambos grupos. Hubo mayor riesgo de complicación en mujeres con abortos previos (OR: 2,4 (IC 1,3-4,5), p =0,00), cuando el diagnóstico de ingreso fue aborto incompleto (OR: 85,3 (IC 25,2-288), p=0,00) y cuando se realizó legrado (OR: 4 (IC 2,5-6,5) p=0,00). La mayoría de las pacientes con complicaciones no planeó el embarazo (OR: 11 (IC 3,4-37,7), p=0,00) y no usó método anticonceptivo en esta gestación. El 70% recibió método anticonceptivo al egreso.

**Conclusiones:** Existen características clínicas asociadas a complicación en mujeres con aborto de manejo quirúrgico en nuestro centro, como diagnóstico de ingreso, embarazo no planificado, aborto previo y tipo de

evacuación. Existen limitaciones en cuanto a la cantidad y calidad de información, sin embargo, nuestros resultados permiten conocer el perfil de pacientes atendidas por aborto en nuestro centro.

**Palabras claves:** Aborto, legrado, mujeres, complicaciones.

### ABSTRACT

**Introduction and Objectives:** In Chile, there are partial data regarding the prevalence of abortion. The migrant population has generated a change in the characteristics of patients in an abortion situation. The objective is to describe the demographic and clinical characteristics of women with surgical abortion with and without complications.

**Methods:** Transversal Descriptive Study. Women treated for abortion, undergoing evacuation method and who were admitted to the SIP / CLAP system were included. Women with or without complications were compared with respect to different demographic and clinical characteristics. Odd Ratio was calculated for some variables of interest.

**Results:** 554 women were included, 13% (N = 73) had complication at admission, mainly hemorrhagic (40%). Demographic characteristics were similar in both groups. There was an increased risk of complication in women with previous abortions (OR: 2.4 (IC 1.3-4.5), p = 0.00), when the diagnosis of admission was incomplete abortion (OR: 85.3 (IC 25.2- 288), p = 0.00) and when curettage was performed (OR: 4 (IC 2.5-6.5) p = 0.00). The majority of patients with complications did not plan pregnancy (OR: 11 (IC 3.4-37.7), p = 0.00) and did not use a contraceptive method in this pregnancy. 70% received contraceptive method upon discharge.

**Conclusions:** There are clinical characteristics associated with complications in women with surgical management abortion in our center, such as admission diagnosis, unplanned pregnancy, previous abortion and type of evacuation. There are limitations regarding the quantity and quality of information, however, our results allow us to know the profile of patients treated for abortion in our center.

**Keywords:** Miscarriage, curettage, women, complications.

### Cuadro de abreviaturas

Abreviatura	
AMEU	Aspiración Manual Endouterina
CLAP	Centro Latinoamericano de Perinatología
OPS	Organización Panamericana de la Salud
MUSA	Mujeres en situación de Aborto
SIP	Sistema Informático Perinatal
OR	Odd Ratio

### INTRODUCCIÓN

La pérdida reproductiva forma parte del ciclo vital de la mujer y su enfrentamiento de forma segura es un gran desafío, ya que se deben incluir en las estrategias de manejo consideraciones éticas, interculturales y de género, que aseguren una atención integral de la mujer en situación de aborto <sup>(1)</sup>.

Las complicaciones del aborto siguen siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad materna,

alcanzando hasta un 8% a nivel mundial <sup>(2)</sup>, mientras que en los países en desarrollo su prevalencia es menor al 1%, e incluso menor que las complicaciones asociadas a un parto <sup>(3)</sup>.

En Chile, existen datos parcializados en cuanto a la prevalencia de aborto. Según información oficial de los egresos por aborto de todos los establecimientos hospitalarios de Chile entre 2001 y 2010 registrados por el Departamento de Estadísticas del Ministerio de

Salud de Chile, la cifra total de los egresos hospitalarios por aborto es de 334.485 con un promedio anual de 33.500 egresos <sup>(4)</sup>. Con la implementación de los métodos de planificación familiar y los protocolos de atención de aborto seguro, se ha reducido la morbilidad y mortalidad materna de forma considerable <sup>(1)</sup>. Además, con la ley de interrupción voluntaria del embarazo promulgada en septiembre de 2017, que despenaliza el aborto en tres causales: riesgo de vida de la madre, inviabilidad fetal y por violación, existe mayor necesidad de mejorar de manera constante la atención de mujeres con este problema de salud <sup>(5)</sup>.

En relación a las complicaciones durante o post atención de aborto, dependen del tipo de intervención ya sea con medicamentos, dilatación y curetaje o aspiración manual endouterina (AMEU), presencia de comorbilidades, paridad y la edad gestacional en la que ocurre el aborto <sup>(6)</sup>. De las más frecuentemente documentadas incluyen: hemorragia, infección, sepsis y perforación. <sup>(7)</sup>.

A pesar de que el aborto y sus complicaciones, actualmente no constituyen la principal causa de morbimortalidad en la salud de las mujeres en Chile, la población migrante ha generado un cambio en las características de las pacientes en situación de aborto. En el último tiempo, ha aumentado progresivamente la población migrante en Chile y el mundo, constituyendo este fenómeno, un importante determinante social de la salud. Lo anterior, dado que determina mayor vulnerabilidad en cuanto a la situación sanitaria de las mujeres, debido a problemas para acceder a la atención de salud, métodos de planificación familiar y controles de salud preventivos. <sup>(8)</sup> Esto genera un importante desafío para determinar si hay nuevos factores de riesgos asociados a estas complicaciones, con el fin de prevenirlas y mejorar las estrategias de manejo en estas mujeres <sup>(9)</sup>.

El Centro latinoamericano de perinatología (CLAP), perteneciente a la Organización Panamericana de Salud (OPS), estableció una red de instituciones con el compromiso de mejorar la vigilancia y el cuidado en la atención de las mujeres durante el embarazo. En este contexto dos condiciones se han establecido como prioritarias en la reducción de la mortalidad materna: trabajar con mujeres con morbilidad grave o Near Miss y mujeres

en situación de aborto (MUSA) dado su peso en carga de enfermedad <sup>(10)</sup>. Es por ello, la importancia de tener información fidedigna y oportuna que permita obtener datos para la toma de decisiones basadas en evidencia, con respecto a esta problemática.

Para cumplir este objetivo, OPS y CLAP en el año 2011, formularon un sistema informático perinatal (SIP) para la monitorización de mujeres en situación de aborto en los países de Latinoamérica y entre ellos Chile. Corresponde a una plataforma online, implementada en algunos centros centinelas como Hospital San Borja, que permite obtener reportes estadísticos periódicos de este problema de salud. La ficha CLAP, es una ficha clínica electrónica, que contiene datos demográficos y clínicos de mujeres en situación de aborto. (Figura N°1).

Por este motivo este estudio pretende describir, a través de la información disponible en este sistema informático SIP/CLAP <sup>(11)</sup>, las características demográficas y clínicas de pacientes en situación de aborto con intervención quirúrgica en el Hospital San Borja Arriarán desde julio 2016 a julio 2019 y además comparar el grupo de pacientes con y sin complicaciones, con respecto a diferentes variables de interés.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, en Hospital San Borja Arriarán, centro centinela en atención de mujeres en situación de aborto, perteneciente a Red CLAP MUSA OPS. Este centro hospitalario, es un establecimiento de salud de alta complejidad, dependiente del Servicio de Salud Metropolitano Central, posee una de las principales maternidades de la capital. Los usuarios pertenecen a las comunas de Santiago, Estación Central, Pedro Aguirre Cerda, Maipú y Cerrillos. También es centro de referencia nacional en varias especialidades, recibiendo pacientes de Arica a Punta Arenas.

Se recopiló información de la ficha clínica SIP, de todas las mujeres ingresadas al sistema atendidas por aborto y a quienes se realizó intervención quirúrgica en el período Julio 2016 a Julio 2019, de un universo total de 1900 pacientes egresadas por aborto en este periodo de estudio.

Se incluyeron todas las mujeres atendidas por aborto, que requirieron manejo quirúrgico como

método de evacuación, ya sea AMEU o legrado. Se excluyeron mujeres que no estuvieran enroladas en sistema SIP, aquellas que tuvieron aborto espontáneo completo o que el manejo del aborto fuera a través de medicamentos, sin intervención quirúrgica.

Se analizó la información del total de fichas perinatales ingresadas al sistema SIP y además el subgrupo de pacientes que tuvieron alguna complicación derivada del aborto.

Las variables a analizar fueron cualitativas y cuantitativas, tanto demográficas como clínicas. Además se registró el porcentaje de datos completos en ficha SIP y datos faltantes para cada variable. De las variables demográficas, se analizó rango etario, nivel de escolaridad y nacionalidad. De las variables clínicas, presencia de comorbilidades, uso de método anticonceptivo previo, embarazo planeado, paridad, edad gestacional, diagnósticos de ingreso, motivo de consulta y antecedentes de abortos previos. De los motivos de consulta, no son mutuamente excluyentes, dado que una paciente podría presentar más de un motivo de consulta. Del ingreso, se evaluó método de evacuación, porcentaje y tipo de complicaciones. Con respecto al método de evacuación, AMEU y legrado, ambos no fueron mutuamente excluyentes, dado que existen dos casos en que se realizó ambos procedimientos en la misma paciente. Del egreso, indicación método anticonceptivo posterior a la evacuación y previo al alta. Se analizaron las mujeres con o sin complicaciones y para variables seleccionadas se calculó Odd ratio con intervalo de confianza 95% un nivel de significancia estadística  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa *epiinfo* versión 7, para realizar el análisis estadístico.

Los datos se recogieron y extrajeron del sistema SIP de forma anónima, sin identificación de las pacientes. El trabajo fue aprobado por comité de ética de Servicio de Salud Metropolitano Central en Acta N° 109/06 en certificado de plenaria N°58 en Agosto de 2019.

## RESULTADOS

El estudio incluyó 554 mujeres atendidas por aborto registradas en ficha perinatal. En la tabla N° 1, se describen las características demográficas, donde se incluye el porcentaje de registro de datos en la ficha

SIP. Además, se exponen los resultados en los dos grupos de estudio, complicadas y sin complicación.

Destaca que el grupo mayoritario de las pacientes atendidas por aborto estaban en el rango etario de 20-35 años, por lo que se consideró el grupo no expuesto. Las mujeres con edad mayor a 35 años tuvieron un 70% menos riesgo de padecer complicaciones en relación al grupo de mujeres de 20 a 35 años (OR: 0,3 (IC 0,1-0,5),  $p = 0,00$ ).

Con respecto a la escolaridad, al menos un 80% tenía escolaridad secundaria y universitaria. El riesgo de padecer complicación fue 8 veces mayor en el grupo sin estudios al compararlo con el grupo con educación secundaria, sin embargo, no fue estadísticamente significativo (OR: 8,5 (IC 0,7-97,7),  $p = 0,1$ ). Además, las mujeres con educación universitaria tuvieron 3 veces mayor riesgo de complicación con respecto al mismo grupo, con significación estadística (OR: 2,8 (IC 1,4 – 5,3,  $p = 0,0$ ). En relación a la nacionalidad, podemos observar que el 64% de las pacientes fue extranjera, sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a complicaciones entre los grupos. Es necesario reconocer el bajo porcentaje de fichas completas en relación a la escolaridad y nacionalidad, correspondiendo ambos a menos del 60% de la información requerida.

En la tabla N°2a y 2b, se describe la relación entre educación y complicaciones en el subgrupo de chilenas y extranjeras. En el cruce de estas variables, vemos que la razón de presentar una complicación versus no presentarla, es 3 veces mayor en el grupo de extranjeras con educación secundaria o universitaria comparado con ninguna educación y educación primaria (OR: 3,4 (IC 1,1- 10,4),  $p = 0,04$ ). No así en el grupo de chilenas (OR: 0,9 (IC 0,2-4),  $p = 1$ ).

En la tabla N°3, se describen las características clínicas, también se incluye el porcentaje de registro de datos en la ficha SIP. Ambos grupos, fueron similares en porcentajes de pacientes sin ninguna comorbilidad. De las gestaciones previas, se obtuvo el 100% de los datos, y la distribución de primigestas versus mujeres con más de una gestación previa fue similar entre los grupos. Con respecto a los abortos previos, existe 2,4 veces más riesgo de complicación con el antecedente de uno o más abortos previos (OR:

2,4 (IC 1,3-4,5),  $p=0,00$ ). La edad gestacional al momento del diagnóstico en ambos grupos fue similar, la mayoría con diagnóstico en el primer trimestre de embarazo.

Con respecto a si el embarazo fue planeado hubo poca información, solo un 13%. Al comparar el riesgo de complicaciones existe 11 veces mayor riesgo cuando el embarazo no fue planeado (OR: 11 (IC 3,4-37,7),  $p=0,00$ ). La mayoría de las pacientes no usó método anticonceptivo previo a esta gestación.

Con respecto a las características al ingreso y procedimiento realizado, se describen los resultados en la tabla N°4. Los motivos de consulta más frecuentes fueron metrorragia y dolor en ambos grupos de pacientes. De los diagnósticos de ingreso, al comparar ambos grupos existe 85 veces mayor riesgo de tener alguna complicación cuando el diagnóstico de ingreso es aborto incompleto versus frustrado (OR: 85,3 (IC 25,2-288),  $p=0,00$ ). Del método de evacuación, hubo 4 veces mayor riesgo de complicación en pacientes con legrado versus AMEU (OR: 4 (IC 2,5-6,5),  $p=0,00$ ).

De los métodos anticonceptivos post evacuación, la mayoría de las pacientes se fue con método anticonceptivo al egreso (Promedio ambos grupos 70%).

Del total de pacientes atendidas por aborto, hubo 13% (N= 73) con alguna complicación al ingreso. Los tipos de complicaciones se describen en la Figura N°2. El 40% de nuestras pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas y 30% sepsis. No hubo pacientes con perforación ingresadas en SIP en el periodo de estudio.

## DISCUSIÓN

Con respecto a las características demográficas, la edad > 35 años aparece como un factor protector para complicaciones, sin embargo no hay literatura nacional ni internacional que lo sustente. Una hipótesis podría ser, que las mujeres mayores tienen embarazos planeados y por ende con mayor control y accesos a los servicios de salud, por lo cual ante alguna complicación consultarán precozmente. Son necesarios más estudios para comprobar esta hipótesis.

De la escolaridad, existe mayor riesgo de complicación por aborto, en mujeres con mayor

escolaridad, secundaria o universitaria, lo cual no es concordante con la literatura, ya que la mayoría de las complicaciones se dan en mujeres sin escolaridad <sup>(12)</sup>. Sin embargo, es posible que la inmigración y las dificultades de acceso al sistema de salud, puedan propiciar mayores complicaciones aún con adecuada escolaridad. Al hacer análisis de subgrupos en relación a chilenas y extranjeras, encontramos 3 veces más riesgo de tener complicaciones en el grupo con mayor educación en extranjeras. Lo anterior podría explicarse, por que el estatus de migración es en sí un factor de riesgo de vulnerabilidad y acceso a salud, aunque no podemos asegurar un efecto causal, es significativo el riesgo de presentar una complicación en el grupo de extranjeras, independiente del nivel educacional.

Dentro de las variables clínicas, las comorbilidades no fueron determinantes en el porcentaje de complicaciones. Ambos grupos en su mayoría tuvieron ausencia de comorbilidades, concordante con que la población fue mayoritariamente mujeres jóvenes entre 20-35 años. Con respecto a gestaciones previas y edad gestacional al ingreso, no hubo diferencias estadísticamente significativas. El antecedente de aborto previo, tuvo 2,4 veces mayor riesgo de complicaciones por aborto con significación estadística, pero este resultado no está descrito en la literatura, no obstante, existe aumento del riesgo de aborto recurrente en mujeres con antecedentes de abortos previos <sup>(13)</sup>.

Existe 11 veces mayor riesgo de complicaciones en mujeres con aborto que no planearon el embarazo, pero este dato sólo se obtuvo en un 13% de los casos. La literatura es concordante con este resultado, sin embargo los estudios son en pacientes con aborto provocado <sup>(14)</sup>. El uso de método anticonceptivo previo, no resultó estadísticamente significativo.

Los motivos de consulta más frecuentes tanto en pacientes con y sin complicación, fueron en orden de frecuencia descendente dolor, hemorragia y fiebre. Estos hallazgos, son similares a la literatura internacional, en un estudio realizado en Perú, 99,6% sangrado, 83,9% dolor y 2% fiebre <sup>(15)</sup>.

Al analizar los diagnósticos de ingreso, los abortos incompletos tienen mayor riesgo de complicación que los frustrados (retenidos), lo que es concordante con la



literatura internacional. Una revisión sistemática publicada en Cochrane 2012, se describe mayor riesgo de transfusión, mayor riesgo de sangrado y necesidad manejo quirúrgico no planificado, en mujeres con abortos incompletos <sup>(16)</sup>.

Del tipo de evacuación, se realizó mayoritariamente AMEU y el grupo de legrado tuvo 4 veces mayor tasa de complicaciones que el grupo con AMEU, resultado que está ampliamente documentado en la literatura internacional <sup>(17)</sup>.

En resumen, las fortalezas de nuestro estudio, es que no existen estudios similares nacionales ni internacionales y logramos determinar asociaciones estadísticamente significativas que pudieran determinar riesgo de complicación en mujeres atendidas por aborto como: antecedente de abortos previos, embarazo no planeado, diagnóstico al ingreso como aborto incompleto y evacuación mediante legrado. La muestra recogida de la ficha SIP/CLAP es representativa de nuestras pacientes y el registro incompleto de datos fue de manera aleatoria.

Las limitaciones de este estudio son derivadas de las dificultades para el registro de la información en la ficha SIP/CLAP y por ende la exportación de los datos de forma incompleta. La literatura internacional enfatiza la deficiente calidad de la información en países de América Latina y el Caribe, en cuanto al aborto y sus complicaciones, situación similar a la ocurrida en nuestro centro <sup>(18)</sup>. Es necesario reforzar la importancia del sistema SIP/CLAP como herramienta de registro informático validada de forma internacional, para poder extrapolar los resultados a otros grupos de interés <sup>(10)</sup>.

## CONCLUSIONES

Existen características clínicas asociadas a complicación en mujeres atendidas por aborto en nuestro centro, como diagnóstico de ingreso, embarazo no planificado, antecedente de aborto previo y tipo de evacuación. Existen limitaciones en cuanto a la cantidad y calidad de información, sin embargo, nuestros resultados permiten conocer el perfil de pacientes atendidas por aborto en nuestro centro y así planificar estrategias de mejora en la atención. Futuros estudios deben apuntar a completar las fichas de manera detallada y poder aprovechar de

forma eficiente este recurso clínico e informático, con el objetivo de generar planes de prevención y manejo del aborto de forma segura en nuestra realidad local.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer el apoyo financiero y estratégico de la Organización mundial de la Salud, Organización panamericana de la Salud y el Centro latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva.

Asesores Regionales y estadísticos, Unidad de investigación Clínica y epidemiológica Uruguay.

Personal clínico y administrativo, servicio de Ginecología Hospital San Borja Arriarán.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Orientaciones técnicas para la atención integral de mujeres que presentan un aborto y otras pérdidas reproductivas. . 1st Ed. Santiago 2011.
2. Caron R Kim, Ózge Tuncalp, Bela Ganatra, Ahmet Metin.. WHO Multi-Country Survey on Abortion-related Morbidity and Mortality in Health Facilities: study protocol. *BMJ Glob Health* 2016;1:e000113. doi:10.1136/bmjgh-2016-000113
3. FIGO/WHO Task Force. Abortion: a professional responsibility for obstetricians and gynecologists: Workshop Final Report. Cemicamp, Campinas, Brasil, March, 1997.
4. Ramiro Molina-Cartes,, Temístocles Molina,, Ximena Carrasco, Pamela Eguiguren. Profile of abortion in Chile, with extremely restrictive law. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 3, 732-738
5. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Acompañamiento y atención integral a la mujer que se encuentra en la alguna de las tres causales que regula la ley 21.030. 1st Ed. Santiago 2018.
6. Organización Mundial de la Salud. Complicaciones del aborto. Directrices técnicas y de gestión de prevención y tratamiento. Ginebra 1995.
7. Organización Mundial de la Salud. Manual de práctica clínica para un aborto seguro. Ginebra 2014.
8. Ministerio de Salud. Políticas de salud de Migrantes Internacionales 2018.
9. María Teresa Valenzuela, Pamela San Martín, Gabriel Cavada. Aborto, ¿es un problema de

- salud pública en Chile en el campo de la salud materno-perinatal? Rev Med Chile 2017; 145: 1013-1020
10. Organización Panamericana de Salud. Red CLAP MUSA. Red de centros centinelas de atención a mujeres en situación de aborto. Uruguay 2015.
  11. Fescina Rh. Sistema Informático Perinatal e historia clínica perinatal. CLAP/SMR 2011.
  12. Elva Díaz, Luisa Álvarez, Ubaldo Farnot. Factores de riesgo demográficos y sociales del aborto. Rev Cubana Salud Pública, Ciudad de La Habana, v. 27, n. 1, p. 26-35, 2001.
  13. Alfredo Germain, Cecilia Fabres, Cristián Huidobro, Emilio Fernández. Aborto recurrente. Aproximación diagnóstica para un complejo síndrome reproductivo. Revista médica Clínica Las Condes 2014, 25(6) 898-907.
  14. Second- Trimester Abortion. Practice Bulletin. Obstetrics and Gynecology vol. 121, no. 6, June 2013.
  15. Margarita Manríquez. Características de las mujeres con diagnóstico de aborto en Hospital Nacional de Daniel Alcides entre enero a julio de 2003. Revista peruana de Ginecología y Obstetricia, Lima Perú 2004. .
  16. Nanda K, López LM, Grimes DA, Peggia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. Cochrane database Syst Rev 2012 Mar 14;(3):CD003518.
  17. Tunçalp Ö , Gülmezoglu AM , Souza JP . Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage . Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 , Issue 9 . Art. No.: CD001993 . DOI: 10.1002/14651858.CD001993.pub2
  18. Ana Langer. El embarazo no deseado: impacto sobre la salud y la sociedad en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Publica 2002;11:192-205.

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1.** Características Demográficas de las mujeres en situación de aborto con intervención quirúrgica según la presencia o ausencia de complicaciones.

Característica	% Datos	Total	Complicaciones (N=73)		Sin Complicaciones (N=481)		OR (IC 95%)	P
			N	%	N	%		
<b>Edad</b>	N		N	%	N	%		
< 20 años	554/554	17	04/73	5,4	13/481	2,7	1,5(0,5-4,7)	0,51
20-35 años	100%	342	59/73	80,8	283/481	58,8	1	
> 35 años		195	10/73	13,6	185/481	38,4	0,3(0,1-0,5)	0,00
<b>Escolaridad</b>	N		N	%	N	%		
Ninguno	217/554	3	2/59	3,4	1/158	0,6	8,5 (0,7-97,7)	0,10
Primaria	39%	17	5/59	8,5	12/158	7,6	1,8 (0,6-5,5)	0,34
Secundaria		126	24/59	40,7	102/158	64,6	1	
Universitaria		71	28/59	47,5	43/158	27,2	2,8 (1,4-5,3)	0,0
<b>Nacionalidad</b>	N		N	%	N	%		
Chilenas	290/554	104	21/73	28,8	83/217	38,3	1	
Extranjeras	52,4%	186	52/73	71,2	134/217	61,8	1,6 (0,9-2,8)	0,16

**Tabla N°2a** Nivel de educación en mujeres chilenas según complicación o no

Chilenas	Complicadas	No Complicadas	OR (IC 95%)	P
Ninguna Educación/Primaria	3	8	1	
Secundaria/Universitaria	16	40	0,9 (0,2-4)	0,04

**Tabla N°2b** Nivel de educación en mujeres extranjeras según complicación o no

Extranjeras	Complicadas	No Complicadas	OR (IC 95%)	P
Ninguna Educación/Primaria	4	25	1	
Secundaria/Universitaria	36	67	3,4 (1,1-10,4)	0,04

**Tabla 3.** Características clínicas de las mujeres en situación de aborto con intervención quirúrgica.

Característica	% Datos	Total	Complicadas (N=73)		Sin Complicaciones (N=481)		OR (IC 95%)	P
<b>Comorbilidades *</b>	N		N	%	N	%		
Ninguno	501/554	359	66/73	90,4	293/428	68,5	1	
Al menos una	90%	93	6/73	8,2	87/428	20,3	0,3 (0,1-0,7)	0,00
Dos o más		49	1/73	1,4	48/428	11,2	0,1 (0,0-0,6)	0,00
<b>Gestas Previas</b>	N		N	%	N	%		
Primera	554/554	139	22/73	30,1	117/481	24,3	1	
2 o más	100%	415	51/73	69,9	364/481	75,7	1,3 (0,8-2,3)	0,3
<b>Abortos Previos</b>	N		N	%	N	%		
Sin Abortos	554/554	265	22/73	30,1	243/481	50,5	1	
1 aborto previo	100%	134	24/73	32,9	110/481	22,9	2,4 (1,3-4,5)	0,00
2 o más		155	27/73	37	128/481	26,6	2,4 (1,3-4,3)	0,01
<b>Edad Gestacional **</b>	N		N	%	N	%		
I trimestre	506/554	459	63/73	86,3	396/438	90,4	1	
II trimestre	91,3%	47	5/73	6,9	42/438	9,6	0,7 (0,3-2,0)	0,66
<b>Embarazo Planeado</b>	N		N	%	N	%		
Sí	73/554	20	6/50	12	14/23	60,9	1	
No	13%	53	44/50	88	9/23	39,1	11 (3,4-37,7)	0,00
<b>MAC previo</b>	N		N	%	N	%		
Sí	327/554	116	15/34	44,1	101/332	30,4	1	
No	59%	250	19/34	55,9	231/332	69,6	0,6 (0,3-1,1)	0,12

(\*): Comorbilidades como Tuberculosis, diabetes, Hipertensión crónica, Preeclampsia, Eclampsia, Otros.

(\*\*): Edad gestacional definida como, primer trimestre hasta las 12 semanas más 6 días y segundo trimestre desde las 13 a las 23 semanas más 6 días.

**Tabla N°4.** Características clínicas al ingreso de las mujeres en situación de aborto con intervención quirúrgica.

Características	% Datos	Total	Complicadas (N=73)	Sin Complicaciones (N=481)		OR (IC 95%)	P
<b>Motivo Consulta</b>	N		N	%	N	%	
Metrorragia	554/554	380	70/73	95,9	310/481	64,5	
Dolor	100%	231	46/73	63	185/481	38,5	
Fiebre		36	23/73	31,5	13/481	2,7	
Otros		57	3/73	4,1	54/481	11,2	
<b>Diagnóstico Ingreso</b>	N		N	%	N	%	
Espontáneo	242/554	99	66/73	90,4	33/169	19,5	85,3 (25,2-288,7)
Frustrado	44%	131	3/73	4,1	128/169	75,7	1
Otros		12	4/73	5,5	8/169	4,7	21,3 (4,1-112,1)
<b>Tipo Evacuación</b>	N		N	%	N	%	
AMEU	556/554	401	34/75	45,3	367/479	76,6	1
Legrado	100%	154	41/75	54,6	112/479	23,4	4,0 (2,4-6,5)
<b>MAC post</b>	N		N	%	N	%	
Sí	469/554	300	58/73	79,5	242/396	61,1	1
No	84,7%	169	15/73	20,6	154/396	38,9	0,4 (0,2-0,7)

HISTORIA CLINICA - MUJERES EN SITUACION DE ABORTO - CLAP/SMR - OPS/OMS

FECHA DE NACIMIENTO: día mes año

ALFA BETA: no / si

ESTUDIOS: ninguno / primaria / secund / univers / años en el mayor nivel

ESTADO CIVIL: casada / unión estable / soltera / viuda / otros

Lugar de procedencia: / Lugar del parto/aborto: / vive sola no / si

1ª (identidad): /

NOMBRE: / APELLIDO: / DOMICILIO: / LOCALIDAD / MUNICIPIO: / TELEF: / EDAD (años): < 15 / > 25

ANTECEDENTES: FAMILIARES (TBC, diabetes, hipertensión, pre-eclampsia, eclampsia, etc.), PERSONALES (grueta, parto-cesárea, infertilidad, etc.), OBSTETRICOS (gestas previas, abortos, vagnales, nacidos vivos, etc.), ULTIMO PREVIO (bic, normal, etc.), Antecedentes de gemelares: no / si

GESTACION ACTUAL: PESO ANTERIOR: Kg, TALLA (cm): 1, FPP: FUM, FUM: día mes año, EG CONFABLE por FUM: Eop < 20 s, ANTECEDENTES (FUMACT, FUM PAS, DROGAS, ALCOHOL), EMBARAZO PLANEADO: no / si, FRACASO METODO ANTICONCEP: no / si, GRUPO: Rh: + / -

ADMISION POR ABORTO: FECHA DE INGRESO: día mes año hora min, MOTIVO DE CONSULTA (nauseas, fiebre, dolor, otros), ABORTO LEGAL (no / si), EDAD GESTACIONAL (semanas, días, por ECO), ACOMPAÑANTE (pareja, familiar, ninguno), PROCEDENCIA (personal, público, desconocido), TRANSPORTE (ambulancia), TIEMPO DE TRASLADO (días, horas, minutos)

PRE - PROCEDIMIENTO: SIGNOS VITALES (PULSO, PRESION ARTERIAL, TEMPERATURA, FRECUENCIA RESPIRATORIA, HEMOGLOBINA, VORL/RPR, TIO, SIFUS, VIH), LABORATORIO, SINTOMATOLOGIA (Días y Horas desde el inicio del 1º síntoma), COMPLICACIONES (infección genital, infección pélvica, sepsis, hemorragia excesiva, shock hipovolémico, perforación delgado o parto vaginal, uterino, pélvico), DIAGNOSTICO PRESUNTIVO (Estado del aborto actual: completo, incompleto, Tipo: espont, fustró, mola, no viable, terap fallido, no especific, otro), COD DIAG CIE 10

TRATAMIENTO / PROCEDIMIENTO: FECHA DE PROCEDIMIENTO: día mes año hora min, MADURACION CERVICAL (prostaglandinas, gas, simonoccol, laminaria), EVACUACION UTERINA (AMEU, LUI, MED), AMBIENTE (partos, proced, quiróf, otro), MEDICACION RECIBIDA (antib, analg, anti, otros), SCORE DE DOLOR (medic 1, medic 2, medic 3, medic 4)

HALLAZGOS: / Complicaciones Intraoperatorias (Quirúrgicas: sangrado excesivo, lesión cerv/vag, lesión uter/intest, Anestésicas: reacción adversa, convulsión, paro cardíaco)

OTROS PROCEDIMIENTOS: Reparación les. utero: No / Si, Reparación les. cerv/vag: No / Si, histerec. tomia: No / Si, Ito: No / Si, Responsable: /

POST-PROCEDIMIENTO: FECHA de procedimiento: día mes año hora min, Consejería/Información (cuidados básicos, signos de alarma, anticoncepción, día de seguimiento), EGRESO: FECHA: día mes año hora min, TIPO DE EGRESO (egreso médico, fábico, contra voluntad médica, fuga, traslado, muerte), CONDICION AL EGRESO (sana, con patología), OBSERVACIONES, COD DIAG CIE 10, EGRESO: / Responsable: /

ANTICONCEPCION: Inicio MAC: No / Si, ACO "píldora": solic, recib, inyectable, implante, otro hormonal (parche, vagina, anillo, etc.), otro método barrera, condón, DIU, EQV masc, EQV fem, abstinerencia, ANTI RUBECOLA vigente: No / Si, REFERIDA (No / Si) violencia, adolec, cervical, VIHITS, otros, psicología, anticoncepción, otros, específicos

ICD9: E50 - Aborto (14-04-2016) Este color significa ALERTA (no indica necesariamente riesgo ni prácticas inapropiadas)

Figura 1. Sistema Informático Perinatal SIP/CLAP



**Figura 2.** Tipos de complicaciones de pacientes atendidas por aborto con intervención quirúrgica.

## Trabajo Original

Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017

Trisomy 9, trisomy 13 and trisomy 18: Results of the prenatal cytogenetical analysis, Hospital Clínico Universidad de Chile, years 2000-2017

Rosa Pardo<sup>1,2</sup>, María Zavala<sup>3</sup>, Patricia Sanz<sup>1</sup>, Vera Daher<sup>4</sup>, Lorena Tobella<sup>4</sup>, Samuel Salazar<sup>4</sup>, Carolina Sanhueza<sup>4</sup>, Silvia Castillo<sup>1,5</sup>.

<sup>1</sup>Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

<sup>2</sup>Unidad de Genética, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

<sup>3</sup>Becaria de Genética Clínica, Facultad de Medicina, Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

<sup>4</sup>Tecnólogo médico, Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile

<sup>5</sup>Sección Citogenética, Laboratorio Clínico, Clínica Alemana de Santiago; Chile

Correspondencia: Dra Rosa Andrea Pardo: rpardo@hcuch.cl

### RESUMEN

**Introducción:** En Chile, la norma técnica de la Ley N° 21.030 de 2017 considera tres aneuploidías como letales; las trisomías 9, 13 y 18, cuyo diagnóstico se confirma con un cariograma. No existe a la fecha registro nacional de frecuencia prenatal de estas patologías.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de trisomías 9, 13 y 18 en los estudios citogenéticos prenatales en muestras de células obtenidas con amniocentesis y cordocentesis, procesados en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de los resultados de cariograma de líquido amniótico (LA) y sangre fetal (SF), procesados desde enero de 2000 a diciembre de 2017.

**Resultados:** Se incluyeron 2.305 muestras (402 de SF y 1.903 de LA), de ellas 442 (19%) fueron trisomías letales (TL), dentro de ellas fueron TL libres 416 (95%), TL estructurales 15 (2,7%) y mosaicos 11 (2,3%). La trisomía 18 fue en ambos tipos de muestra la más frecuente (73,5%), seguida de trisomía 13 (24,2%) y trisomía 9 (2,3%). Se desglosan resultados conforme al tipo de TL, muestra, motivo de derivación, edad materna y edad gestacional.

**Conclusiones:** El cariograma confirma el diagnóstico de aneuploidías y aporta datos relevantes para el consejo genético. La cromosomopatía letal más frecuente fue la trisomía 18. Se observó que uno de cada cinco cariogramas referidos por anomalías congénitas y/o marcadores de aneuploidía revelaban una TL.

**Palabras claves:** trisomía 13, trisomía 9, trisomía 18, aneuploidía, diagnóstico prenatal, citogenética.

### ABSTRACT

**Introduction:** In Chile, the technical standard of Law No. 21,030 of 2017 considers three aneuploidies as lethal; trisomies 9, 13 and 18, whose diagnosis is confirmed with a Karyotype. To date there is not a national registry of prenatal frequency of these pathologies.

**Objective:** To determine the frequency of trisomies 9, 13 and 18 in prenatal cytogenetic studies in samples of cells obtained with amniocentesis and cordocentesis, processed in the Cytogenetics Laboratory of the Universidad de Chile Clinical Hospital.

**Materials and methods:** Descriptive and retrospective study of the results of karyotypes of amniotic fluid (LA) and fetal blood (SF) processed from January 2000 to December 2017.

**Results:** 2,305 samples (402 of SF and 1,903 of LA) were included, of which 438 (19%) were lethal trisomies (TL), corresponding to free TL 416 (95%), structural TL 12 (2,7%) and mosaics 10 (2.3%). Trisomy 18 was the most frequent in both types of sample (73,5 %), followed by trisomy 13 (24,2%) and trisomy 9 (2.3%). Results are shown according to the type of TL, sample, reason for referral, maternal age and gestational age.

**Conclusions:** The karyotype confirms the diagnosis of aneuploidies and provides relevant data for genetic counseling. The most frequent lethal chromosomopathy was trisomy 18. It was observed that one in five karyotypes referred for congenital anomalies and / or aneuploidy markers revealed a TL.

**Key words:** trisomy 13, trisomy 9, trisomy 18, aneuploidy, prenatal diagnosis, cytogenetics.

#### Cuadro de abreviaturas

Abreviatura	
EG	Edad gestacional
EM	Edad materna
HCUCH	Hospital Clínico de la Universidad de Chile
LA	Líquido amniótico
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
SF	Sangre fetal
Trisomía 9	T9
Trisomía 13	T13
Trisomía 18	T18
Trisomía letal	TL

## INTRODUCCIÓN

La Ley N° 21.030 de 2017, regula en Chile la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en tres causales; 1- Si la mujer se encuentra en riesgo vital; 2- Si el embrión o feto padece una patología congénita adquirida o genética incompatible con la vida extrauterina independiente, en todo caso de carácter letal; 3- Cuando el embarazo sea resultado de violación, en los plazos que la ley señala (1).

La norma técnica de esta ley contempla tres aneuploidías como letales: trisomías 9, 13 y 18, por ello es necesario contar con medios de sospecha y confirmación diagnóstica prenatal, permitiendo brindar información adecuada y oportuna a los padres.

En Chile se realiza diagnóstico prenatal ecográfico de anomalías congénitas desde 1979. Otras técnicas no invasivas de tamizaje prenatal de cromosopatía son: triple test y ADN libre fetal, ambas en sangre materna (2-7).

Las técnicas prenatales invasivas que permiten tomar muestras para la realización del cariograma, gold standard para el diagnóstico de aneuploidías, son: biopsia de vellosidades coriales, cordocentesis y amniocentesis (4, 6, 8).

La ecografía detecta hasta el 70% de los fetos con malformaciones, siendo ésta la principal indicación de cariograma fetal en Chile (2-3). Existen hallazgos fetales en la ecografía que permiten sospechar la presencia de cromosopatías. Fetos con trisomía 18



(T18) pueden presentar restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), defectos cardíacos, disminución de movimientos fetales, malformaciones de manos (mano en garra con dedos superpuestos), pies (talón prominente) y anomalías faciales (9, 10); fetos con trisomía 13 (T13) pueden presentar anomalías congénitas faciales (hipotelorismo, nariz ancha, fisura labiopalatina), del sistema nervioso (holoprosencefalia), cardíacas, renales y deformidades de manos y pies (polidactilia) (11); y los fetos con trisomía 9 (T9) pueden presentar RCIU, malformaciones faciales (comisura bucal en V invertida, nariz globulosa, orejas displásicas), del sistema nervioso (microcefalia), cardíacas (comunicación interventricular), renales y en extremidades (maduración ósea retardada, clinodactilia) (12-15).

Es relevante tener datos basales sobre diagnóstico citogenético prenatal que puedan aportar información para la etapa actual de implementación de la nueva ley, permitiendo estimar tanto los recursos económicos, de laboratorio y especialistas requeridos para poder asegurar la cobertura universal a la población de este tipo de exámenes, así como para su acceso a consejería genética.

Este trabajo tiene como objetivo reportar la experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) a partir del año 2000, en el diagnóstico prenatal de las trisomías 9, 13 y 18 a través de cariogramas procesados a partir de muestras de líquido amniótico (LA) y sangre fetal de cordón (SF).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los resultados de cariogramas en muestras de LA y SF, procesadas en el Laboratorio de Citogenética del HCUCH, desde enero de 2000 a diciembre de 2017, focalizando el análisis a los casos que reportaron trisomías letales (TL). La realización de esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación del HCUCH.

Se emplearon como fuentes de información los libros de registro de ingreso de exámenes al laboratorio, las órdenes médicas y los informes de los mismos.

En este trabajo fueron incluidas todas las muestras de LA y de SF derivadas para estudio con cariograma durante el periodo considerado por el estudio al laboratorio del HCUCH y fueron excluidas del análisis las muestras rechazadas por mala

condición de la muestra y aquellas que presentaron falla de cultivo.

Se recopilaron los siguientes datos: edad materna (EM), edad gestacional (EG), motivo de indicación del cariograma, fecha de realización del examen, tipo de muestra y resultado del examen.

Para la variable EG, se asumió la semana cumplida independiente del número de días adicionales que pudiese tener la orden médica.

Se consideró como falla de cultivo: el fracaso de cultivos por contaminación y/o muy bajo índice mitótico.

En todos los cariogramas se analizaron mínimo 25 metafases de células procedentes de por lo menos dos cultivos primarios siguiendo los lineamientos internacionales, empleando bandejo G con un nivel de resolución de 550 bandas.

Se consideraron como trisomías letales (TL), las trisomías 9, 13 y 18, incluyendo tanto trisomías libres (presencia de un tercer cromosoma), como aquellas por rearrreglos cromosómicos (trisomía parcial) y mosaicos (en un mismo individuo coexisten dos o más poblaciones celulares). Los casos que presentaban simultáneamente mosaicismo y rearrreglos estructurales, fueron contabilizados como mosaicos; los casos en que no fue posible descartar mosaicismo o contaminación materna fueron asignados al grupo de mosaicos. Los hallazgos con doble aneuploidía, fueron asignados al grupo de trisomías libres.

## RESULTADOS

Entre el 1° enero de 2000 y 31 de diciembre de 2017, en el Laboratorio de Citogenética del HCUCH, se recibieron para diagnóstico citogenético prenatal 413 muestras de SF y 1.983 muestras de LA. Del total de muestras recibidas, 91 fueron excluidas, 4 (0,2%) de SF fueron rechazadas por ser sangre materna o estar coagulada y 87 (3,6%) muestras tuvieron falla de cultivo (7 de SF y 80 de LA). De las muestras que presentaron falla de cultivo, se recibieron nuevas muestras en dos casos de SF (28%) y en 14 casos de LA (28%) lográndose obtener un resultado del estudio citogenético en esta segunda muestra. Tras excluir estas muestras, el estudio incluyó 2.305 casos (96,2%), de LA: 1.903 y de SF: 402, en los cuales se detectaron 1.320 (57%) resultados normales y 985 (43%) casos de cromosomopatías, entre ellas 438 (19%) casos tuvieron TL, siendo la más frecuente la T18 con 322 casos (73,5%) (Tabla I). Dentro de las muestras de LA, 1.047 (55%) tuvieron un cariotipo

normal y 856 (45%) una alteración cromosómica, de las cuales 372 (43,8%) fueron TL. Del total de muestras de SF, 265 (65,9%) presentaron un cariotipo normal y 137 (34,1%) una cromosomopatía, de las cuales 66 (48,2%) casos fueron TL.

En 5 (0,5%) casos con cromosomopatía, todas muestras de LA; no fue posible dirimir si hubo contaminación materna o mosaicismo (Tabla II).

En 1.594 (69,1%) casos se describía el motivo de indicación del cariotograma, siendo los más frecuentes: anomalías congénitas en 936 (58,7%) casos, sospecha de cromosomopatía o aneuploidía en 468 (29,3%) casos, RCIU en 60 (3,8%) casos y edad materna avanzada en 3 (0,2%) casos.

La EG estaba descrita en 1.319 (57,2%) casos, estableciéndose una EG media para las muestras de LA de 25,1 semanas (rango 11-38 semanas) y para las muestras de SF una edad media de 24,4 semanas (rango 12-39 semanas). Respecto a EM, ésta fue reportada en 2.070 (90%) muestras, siendo la media de EM para muestras de LA de 31,2 años (rango 13-56 años) y para las muestras de SF de 29,9 años (rango 14-48 años).

De las 1.903 muestras de LA estudiadas, 856 (45%) tenían cromosomopatías, siendo TL 372 (19,5%). En la tabla I se desglosan los tipos de cromosomopatías, resaltando en TL la presencia de 9 casos (2,4%) con rearrreglos estructurales y 10 mosaicos (2,7%) (Tablas II y III).

En las muestras de LA con TL se detectaron ocho casos (2,2%) de doble aneuploidía, correspondiendo a cuatro casos de síndrome de Klinefelter asociado a T18, un caso de trisomía X asociado a T18; un caso de cromosoma marcador asociado a T13 en mosaico, y dos casos de síndrome de Turner, uno asociado a T18 y el otro a T9 en mosaico.

Los motivos de indicación del cariotograma en LA fueron descritos en 1.307 (68,7%) casos, siendo los más frecuentes para fetos con T18: malformaciones 87 (31,3%) casos, sospecha de T18 con 57 (20,5%) casos y sospecha de otra cromosomopatía en 37 (13,3%); para fetos con T13 hubo 40 (46,5%) casos derivados por malformaciones fetales, 20 (23,3%) casos por otras cromosomopatías y ocho (9,3%) casos por sospecha de T13; para los fetos con T9 por escasez de datos no fue posible establecer esta información. Además, 11 (3%) casos con TL en LA

tenían dos o más anomalías anatómicas detectadas por ecografía como indicación del cariotograma.

Respecto a EG al momento de toma de muestra de LA, 1.120 (59%) muestras tenían este dato registrado, lográndose el diagnóstico de una TL antes de las 20 semanas en 28 (7,5%) casos, correspondientes a 25 casos de T18, dos casos de T13 y un caso de T9.

Por otro lado, 340 (91,4%) muestras de TL en LA tenían registro de EM, siendo la media 34,1 años (rango 15-49 años).

En cuanto a las 402 muestras de SF analizadas, 137 (34,1%) tenían cromosomopatías; siendo TL 66 (16,4%) muestras dentro de las cuales solo tres casos (4,5%) correspondían a cromosomopatías estructurales (tabla I). Los motivos de consulta fueron reportados en 42 (63,6%) casos de TL, siendo los más frecuentes para fetos diagnosticados con T18: sospecha de T18 en 13 (29,5%) casos y malformaciones fetales en 12 (27,3%) casos; para fetos con T13, cinco (25%) casos tenían malformaciones, tres (15%) casos sospecha de trisomía 13, y cuatro (20%) sospecha de otras cromosomopatías; y en los pacientes con T9 no se encontró motivo de consulta descrito. Dos o más anomalías anatómicas en la ecografía prenatal fueron indicadas como motivo de consulta en 4 (6%) casos de TL en SF.

Entre las muestras de SF, se reportó EM en 55 (83,3%) casos de TL, siendo la edad media de 33,7 años (rango: 15-48 años); en cuanto a EG al momento de toma de muestra en TL fue reportada en 35 (53%) muestras, con una media de 28,2 semanas (rango 12-37 semanas), siendo casi todos los casos de TL confirmados después de la semana 20 de gestación.

## DISCUSIÓN

De la muestra estudiada el 43% de los casos confirmaron la presencia de una alteración cromosómica, siendo mayor la presencia de ellas en muestras de LA (34,1% en SF y 45% en LA) y detectándose que 19% de los cariotogramas realizados para diagnóstico prenatal presentaron una TL; esta proporción de diagnóstico de TL es mayor a la reportada en otros países como Brasil (12%), México (10,7%), Canadá (8%), Japón (1%) y Colombia (0,97%) (4, 5, 16, 17, 18). El nivel de detección para

TL en este estudio es alto frente a otras publicaciones, esto puede ser secundario a que el principal motivo de derivación de las muestras fue la presencia de anomalías congénitas y marcadores fetales de aneuploidía en las ecografías, a diferencia de otros países en los cuales la EM avanzada constituye un motivo de estudio cromosómico fetal. El estudio de Brasil, es el que muestra mayor tasa de cromosomopatías; analizó 340 muestras de LA y 260 de SF; cuyos principales motivos de estudio fueron presencia de malformaciones fetales y aumento de translucencia nuchal (16). El estudio de Posso et al, 2014 en Colombia, tras recopilar 615 resultados de diagnóstico prenatal por amniocentesis y cordocentesis; sólo detecta 0,97% TL, pero su principal motivo de estudio fue EM avanzada (71%) (5).

Respecto a las TL encontradas, T18 fue la TL más frecuente (73,5%), seguida de T13 (24,2%) y T9 (2,3%). Esta proporción concuerda con la literatura, en donde además se describe que es mayor el porcentaje de casos de TL en edades gestacionales más precoces, dada la baja sobrevivencia de pacientes con estas trisomías (10, 11). Esta característica no fue evaluable en este estudio por la EG en la cual eran tomadas las muestras, la mayoría de ellas (88% de LA y 100% de SF) en pacientes sobre la semana 20 de edad gestacional.

Conforme a la constitución cromosómica, se han descrito tres tipos de T18; trisomía libre (95%), mosaico (5%) y por rearrreglos estructurales, que rara vez se presenta (10). En los resultados del estudio se conservaron estos porcentajes, encontrándose 96,6% de T18 libres, 2,2% mosaico y 1,2% para trastornos estructurales. Así mismo, en T13, se describe que el 82,2% serían libres, 10% tendrían translocaciones robertsonianas y menos del 1,8% serían mosaico (19). Esto es similar a lo evidenciado en este estudio, con 91,5% de T13 libres y 7,5% por trastornos estructurales y 1% por mosaico. Por otra parte, para T9 la mayoría serían trisomías libres y hay pocos casos de trisomías parciales o en mosaico descritas en la literatura (15). En este estudio 80% de las T9 correspondieron a trisomías libres y 20% fueron mosaico. Conocer el tipo de cromosomopatía que presenta el feto permite establecer el riesgo de

recurrencia y por ende efectuar una consejería genética adecuada (20).

Cabe destacar que, tanto en SF como en LA, de las muestras que tenían T18 y T13, el motivo de consulta fue concordante con la sospecha diagnóstica. Esto se ve reflejado en los resultados, ya que en uno de cada cinco de los casos derivados para estudio citogenético a nuestro laboratorio se constató una TL en el cariotipo, dato concordante con reportes previos de alta sospecha de trisomía por presencia de anomalías fetales y marcadores ecográficos sugerentes de ellas (21). Aunque en este punto, no debe olvidarse que muchas veces son más las causas de indicación de un examen y que suele listarse solo una o dos de ellas en la orden médica. En ocasiones, se desea confirmar o descartar la normalidad de los cromosomas y puede haber una alternativa diagnóstica.

Por otra parte, destaca en este estudio que las EG más frecuentes de toma de muestra entre SF y LA solo difieren en una semana; 28 para amniocentesis y 29 para cordocentesis. La EG promedio en los casos de TL fue menor para LA (25 semanas) y similar para SF (28 semanas). Estos datos de EG, son similares a los informados por Kohatsu et al, 2012, para muestras de SF (promedio 27+1 semanas), pero más altos a los descritos para muestras de LA (promedio 20+1 semanas) (16). Esto podría asociarse al motivo de derivación de las muestras, ya que se pesquisan más anomalías congénitas en la ecografía de 20-24 semanas (22). Con respecto a los análisis en LA, es importante resaltar que, se recibieron 29 (1,5%) muestras tomadas antes de la semana 16, EG desde la cual es más seguro efectuar la amniocentesis, debido al mayor riesgo de pérdida reproductiva, pie bot y dificultad respiratoria postnatal si se realiza más precozmente, sería un aspecto a considerar por el obstetra al momento de decidir la toma de este examen, teniendo como método de elección para diagnóstico prenatal invasivo en el primer trimestre a la biopsia de vellosidad corial y pudiendo además desde la semana 20 evaluar la toma de muestra de SF como alternativa al LA (2, 20, 23).

Este estudio reporta que 93,5% de las muestras corresponden a amniocentesis, evento que puede relacionarse con la EG en la cual se sospecha el

diagnóstico de aneuploidía, condiciones fetales (2) y/o a ser un procedimiento menos riesgoso.

Cabe destacar que este estudio cuenta con un número importante de muestras de LA y SF, analizadas en un período prolongado. Pero también tiene limitantes como la falta de datos para un completo análisis de algunas variables, y no incluir seguimiento al nacer o realización de otros estudios para aclarar los casos con dudas de mosaicismo. Fue difícil comparar este estudio a los publicados, ante diferentes criterios de selección de la muestra (la mayoría incluyen triple test o ADN fetal alterado para toma de estudios invasivos y no solo la presencia de alteraciones ecográficas) y algunos no individualizaban cuál era el cromosoma involucrado en la aneuploidía impidiendo establecer en ellos los casos con alteraciones del tipo TL.

#### COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Como conclusión se constata que para confirmar el diagnóstico ecográfico prenatal de sospecha de una cromosomopatía y mejorar la calidad del consejo genético a ofrecer a la familia, se debe estudiar al feto con un cariograma.

#### REFERENCIAS

1. Norma técnica nacional. Acompañamiento y atención integral a la mujer que se encuentra en alguna de las tres causales que regula la ley 21.030. MINSAL, Chile. Santiago de Chile, 2017.
2. Gálvez P, Cárdenas J, Pino A. Métodos diagnósticos antenatales de trisomía 13 y 18. Santiago, Chile. *Rev Int Salud Materno Fetal* 2017; 2(1): 24-33.
3. Illescas T, Pérez J, Martínez P, Santacruz B, Adiego B, Barrón E. Translucencia nugal aumentada y cariotipo normal. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 2010; 75(1), 3-8.
4. Sánchez R, Aguinaga M, Batista A, Hurtado R, Romero S. Implementación clínica del estudio prenatal no invasivo para la detección de aneuploidías mediante ADN fetal con base en polimorfismos de nucleótido único: dos años en México. *Ginecol Obstet Mex*, 2015; 83: 220-231.
5. Posso J, Sinisterra S, Vásquez G, Isaza C. Estudio genético en embarazadas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2004; Vol. 55 No.1, (35-39).
6. Tabor A, Alirevic Z. Update on procedure related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*, 2010; 27:1-7.
7. Rencoret R, Ortega X, Pinto M. Diagnóstico prenatal y manejo Perinatal en enfermedades Raras. *Rev. Med. Clin. Condes*, 2015; 26(4) 432-441.
8. Brambati B, Tului L, Cislighi C, Alberti E. First 10,000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat Diagn*. 1998; 18(3):255-66.
9. Nazer J, Antolini M, Juárez M, Cifuentes L, Hubner M, Pardo A, "et al". Frequency of chromosomal aberrations at birth in a University Clinical Hospital. *Revista médica de Chile*, 2003; 131(6), 651-658.
10. Tanja S. Trisomy 18 (Edwards Syndrome). Quick Lesson. Cinahl Information Systems, Glendale, CA. Abril 7, 2017; 1-3.
11. Kornusky J. Trisomy 13 (Patau Syndrome). Quick Lesson. Cinahl Information Systems, Glendale, CA. Febrero 24, 2017; 1-3.
12. Castillo S, Fuentes S, Paulos A, Rebaza E. Estudio cromosómico en abortos espontáneos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 2014; 79(1), 40-46.
13. Vaglio A, Búrix B, Quadrelli A, Quadrell R. Síndrome de trisomía 9p: Características clínico-evolutivas y citogenéticas. Seguimiento de doce años. *Arch Ped Urug*. 2007; 78(2): [aprox. 16 p.].
14. López J, Flores L, Garduño L, Leis T, Juárez L, Meléndez R, Morales E, Mayén D. Partial trisomy 9: prenatal diagnosis and recurrence within same family. *Clinical Case Reports*, 2017; 5(6), 986-992.
15. Inostroza A, Navarro H, Paublo M, Muñoz H, Hernández A, Catalán J, "et al". Diagnóstico y manejo perinatal de trisomía 9. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 2002; 67(3), 216-218.
16. Kohatsu M, Burlacchini M, Vieira R, Gomes A, Zugaib M. Analysis of fetal and maternal results from fetal genetic invasive procedures: an exploratory study at a University Hospital. *Rev Assoc Med Bras*, 2012; 58(6):703-708.
17. Wilson R, Chitayat D, McGillivray B. Fetal ultrasound abnormalities: correlation with fetal karyotype, autopsy findings, and postnatal outcome – Five-year prospective study. *American*

- Journal of Medical Genetics, Canada, 1992; 44:586-590.
18. Nishiyama M, Yan J, Yotsumoto J, Sawai H, Sekizawa A, Kamei Y, "et al". Chromosome abnormalities diagnosed in utero: A Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks' gestations. Journal of Human Genetics, The Japan Society of Human Genetics, 2015; 1434-5161/15.
  19. Orphanet Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos: Trisomía 13. Alain P. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=337&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=patau&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)%20concerned=Trisomy-13--Patau-syndrome-&title=Trisomy-13--Patau-syndrome-Consultado el 11 de septiembre, 2018.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=337&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=patau&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)%20concerned=Trisomy-13--Patau-syndrome-&title=Trisomy-13--Patau-syndrome-Consultado el 11 de septiembre, 2018.)
  20. R.J. McKinlay Gardner and David J. Amor. The Origins and Consequences of chromosome pathology. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford monographs on medical genetics, 5th edition. Oxford, 2018, 26-59.
  21. Comas C, Echevarría M, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. J Matern Fetal Neonatal Med, Spain, 2014; 27(12): 1209–1212.
  22. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diagnóstico prenatal 2013;24(2):57–72.
  23. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Lancet 1998; 351: 242–247.

## TABLAS

**Tabla I.** Cromosopatías letales diagnosticadas en líquido amniótico y sangre de cordón, años 2000 a 2017, en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Trisomías letales	Líquido Amniótico	Sangre de cordón	Totales
<i>Trisomía 9: (n=10)</i>			
Libre	6	2	8
Mosaico	2	0	2
<i>Trisomía 13: (n=106)</i>			
Libre	80	17	97
Estructural	5	3	8
Mosaico	1	0	1
<i>Trisomía 18: (n=322)</i>			
Libre	267	44	311
Estructural	4	0	4
Mosaico	7	0	7
<b>Totales</b>	<b>372</b>	<b>66</b>	<b>438</b>

**Tabla II.** Diagnóstico prenatal mosaicos en muestras de líquido amniótico, años 2000 a 2017, en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Trisomía	Cariotipo
9	46, X, +9 [7]/47, XX, +9[18] 47, XY, +9 [19]/46, XX [5]*
13	47, XX, +13[13]/48, XX, +13, +mar[29] 47, XX, +18[18]/46, XX [7]* 47, XX, +18[20]/46, XX [7]* 47, XY, +18[21]/46, XX [5]*
18	46, XY, i(18)(p10)[11]/ 46, XY, i(18)(q10)[14] 47, XY, +18[47]/46, XY[2] 47, XY, +18[20]/46, XX[5]* 47, XY, +18[30]/46, XY [5]

\*No es posible descartar contaminación materna mar = marcador, i = isocromosoma

**Tabla III.** Diagnóstico prenatal de trastornos estructurales en muestras de líquido amniótico y sangre fetal, años 2000 a 2017, en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Tipo de muestra	Trisomía	Trastornos estructurales
Líquido amniótico	13	46, XY, +13, der(13;14)(q10;q10)
		46, XY, +13, der(13;15)(q10;q10)
		46, XX, der(13) t(7;13)(p15;q34)
	18	46, XY, +13, der(13;13)(q10;q10)
		46, XY, +13, der(13;13)(q10;q10)
		47, XX, +18, t(19;22)(p13.1;q11.2)
		46, XY, i(18)(q10)
Sangre fetal	13	47, XY, +18, der(18)(p11)
		47, XX, t(8;11)(p11.2;p11.2), +18
		46, XX, +13, der(13;14)(q10;q10)
		46, XY, +13, der(13;14)(q10;q10)
		46, XX, inv(9)(p12;q13), +13, der(13;13)(q10;q10)

der = derivativo, i = isocromosoma, inv = inversión, t = traslocación

## Trabajo Original

# Complicaciones quirúrgicas intraoperatorias en laparoscopia ginecológica en el Hospital Padre Hurtado.

## Intraoperative surgical complications in gynecological laparoscopy at Padre Hurtado Hospital.

Elisa Díaz R.<sup>1</sup>, Paz Navarrete R<sup>1</sup>, Marianne Von Mühlenbrock<sup>1,2</sup>, Claudio Barrientos H<sup>4</sup>, Pablo Torres <sup>1</sup>, Ignacio Miranda - Mendoza.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Ginecólogo Obstetra Unidad de Gestión de la Mujer y el Recién Nacido Hospital Padre Hurtado

<sup>2</sup>Ginecólogo Obstetra Servicio de Ginecología y Obstetricia Clínica Alemana Santiago

<sup>3</sup>Ginecólogo Obstetra Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Clínico Universidad de Chile

<sup>4</sup>Residente Obstetricia y Ginecología Hospital Guillermo Grant Benavente

Correspondencia: Ignacio Miranda Mendoza doctorignaciomiranda@gmail.com

### RESUMEN

**Introducción:** Actualmente la cirugía laparoscópica es el gold standard de la mayoría de las cirugías ginecológicas benignas. Se estima una tasa de complicaciones en cirugía ginecológica por laparoscopia de 3.2 por 1000 pacientes, donde alrededor del 50% ocurren al momento de la primera entrada. Existen numerosas clasificaciones de las complicaciones quirúrgicas, entre ellas, la clasificación Clavien-Dindo se centra en el tratamiento postquirúrgico y tiene como objetivo unificar criterios y hacerlas comparables entre distintos centros. **Objetivo:** Describir las complicaciones en cirugía laparoscópica ginecológica en el Hospital Padre Hurtado, destacando el subgrupo de primera entrada y su clasificación Clavien-Dindo.

**Metodología:** Cohorte retrospectiva que incluyó a todas las pacientes operadas por laparoscopia en el pabellón de ginecología del Hospital Padre Hurtado desde el año 2014 al 2017. Se utilizó el software SPSS statistics v25, con prueba X2 para el análisis de las variables no paramétricas y t de Student para las variables paramétrica, considerando una significación estadística con  $p < 0,05$ .

**Resultados:** De las 513 cirugías laparoscópicas ginecológicas realizadas en el período evaluado, sólo el 4,3% del total de las pacientes tuvieron complicaciones. De éstas, un 9% fueron de primera entrada, y en todos los casos fueron complicaciones menores o Clavien-Dindo I y II. Hubo 2 complicaciones Clavien-Dindo >III B, lo que correspondió a un 0,39%.

**Conclusión:** En nuestro grupo hubo una baja incidencia de complicaciones quirúrgicas y de primera entrada lo que es comparable con otras series publicadas.

**Palabras claves:** Complicaciones intraoperatorias, laparoscopia, ginecología

## ABSTRACT

**Introduction:** Laparoscopic surgery is currently the gold standard of most benign gynecological surgeries. A complication rate in gynecological laparoscopy is 3.2 per 1000 patients, where around 50% occur at the time of the first entry. There are numerous classifications of surgical complications, among them, Clavien-Dindo classification focuses on post-surgical treatment and aims to unify criteria and lets compare between different centers.

**Objective:** To describe the complications in gynecological laparoscopic surgery at the Padre Hurtado Hospital, highlighting the first entry subgroup and Clavien-Dindo classification.

**Methodology:** Retrospective cohort that included all gynecological laparoscopy patients in Padre Hurtado Hospital from 2014 to 2017. The SPSS statistics v25 software was used, with X2 test for the analysis of non-parametric variables and t Student for the parametric variables, considering a statistical significance with  $p < 0.05$ .

**Results:** 513 gynecological laparoscopic surgeries was performed in the evaluated period, only 4.3% of the total patients had complications. Of these, 9% were first entry, and in all cases were minor complications or Clavien-Dindo I and II. There were 2 patients with Clavien-Dindo complications > III B, which corresponded to 0.39%.

**Conclusion:** In our group there was a low incidence of surgical complications and first entry which is comparable with other published series.

**Key words:** Intraoperative complications, laparoscopy, gynecology

## INTRODUCCIÓN

Actualmente la cirugía laparoscópica es segura y con menor tasa de complicaciones que la cirugía abierta para la mayoría de las cirugías ginecológicas benignas.<sup>1</sup>

Dentro de sus ventajas destaca una menor respuesta inflamatoria en comparación a la laparotomía,<sup>2, 3, 4</sup> menores pérdidas hemáticas, infecciones, dolor postquirúrgico y menor estadía hospitalaria postoperatoria.<sup>5, 6, 7</sup> Además, la técnica quirúrgica ofrece a los operadores una mejor visión del campo operatorio,<sup>8, 9</sup> y según el material utilizado hasta un 50% menor costo de hospitalización comparado con la laparotomía.<sup>9</sup> Estos beneficios sólo se generan cuando el equipo quirúrgico tenga una adecuada formación en cirugía laparoscópica.<sup>10</sup>

La literatura actual describe que la laparoscopia se asocia a una menor incidencia de complicaciones quirúrgicas que la laparotomía.<sup>1</sup> Un metanálisis de 27 ensayos clínicos randomizados comparó ambas vías en cirugías ginecológicas por patología benigna y concluyó que el riesgo de complicaciones menores disminuye un 40% con la laparoscopia, sin embargo, el riesgo de complicaciones mayores es similar, según la clasificación de Chapron et al. de 1998.

Se estima una incidencia global de complicaciones en la cirugía laparoscópica de 3.2 por 1000 pacientes,<sup>1</sup> de las cuales alrededor de un 50% se

producen durante la primera entrada.<sup>1, 13 - 19</sup> El análisis de este subgrupo es relevante debido a su potencial riesgo de morbimortalidad.

Existen numerosas clasificaciones de los incidentes adversos durante la cirugía, lo que hace difícil la comparación internacional. Una de ellas, es la clasificación Clavien Dindo,<sup>12</sup> que actualmente es utilizada por varias especialidades. Ésta se basa en el tratamiento post operatorio de las complicaciones, lo cual permite unificar criterios y hacerlas comparables entre sí. (Tabla 1)

Nuestro objetivo es describir los resultados de la cirugía laparoscópica ginecológica en un Hospital terciario de la región Metropolitana y analizar la incidencia de complicaciones quirúrgicas y clasificarlas según Clavien Dindo.<sup>12</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo revisando la base de datos del pabellón de ginecología y obstetricia del Hospital Padre Hurtado de Santiago de Chile. Se rescataron las cirugías laparoscópicas ginecológicas realizadas desde enero del 2014 hasta diciembre de 2017. Posteriormente se revisaron los protocolos operatorios y las fichas clínicas de las pacientes. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente



Los criterios de inclusión fueron las pacientes operadas por cirugía laparoscópica desde enero de 2014 a diciembre de 2017, en el pabellón de maternidad del Hospital Padre Hurtado que en su protocolo quirúrgico se describa la técnica de primera entrada y el cirujano (cirujano staff o residente).

Criterios de exclusión fueron todos aquellos protocolos que no describieran adecuadamente el abordaje quirúrgico (laparoscópico o laparotomía) ni la técnica de primera entrada.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS statistics v25, con prueba X2 para el análisis de las variables no paramétricas y t de Student para las variables paramétrica, considerando una significación estadística con  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De las 6.242 intervenciones ginecológicas realizadas en el Hospital Padre Hurtado desde enero 2014 a diciembre de 2017, 513 correspondieron a cirugías laparoscópicas (8,21%).

Respecto a las indicaciones de cirugía laparoscópica, el diagnóstico preoperatorio más frecuente fue la patología anexial (31.69%), seguido por el prolapso de órganos pélvicos (POP) (16.54%) y paridad cumplida (11.61%) (Tabla 2).

Si analizamos los resultados en relación al nivel de dificultad de cada cirugía, usando la clasificación de 3 niveles de la Royal College of Obstetricians and gynaecologists (RCOG)<sup>20</sup>, obtuvimos que un 43% de las cirugías realizadas fueron complejas o de nivel 3 ( $n=221$ ) (endometriosis profunda, cirugía oncológica y cirugía de prolapso) mientras el 57% restante (292) se catalogaron como nivel 1 y 2 (cirugía anexial y diagnóstica).

En un 12.55% de las cirugías laparoscópicas, el primer operador fue un residente, en el 87.45% restante el operador principal correspondió a especialista con experiencia.

Del total de intervenciones laparoscópicas hubo 22 complicaciones intraoperatorias lo que corresponde a un 4,3%. todas en cirugías realizadas por especialista.

Existen en la literatura múltiples clasificaciones para las complicaciones quirúrgicas, por lo que resulta difícil encontrar un método universal que nos permita

categorizarlas todas y así poder compararlas entre los distintos centros.

En este contexto, nosotros decidimos clasificarlas de la siguiente manera:

I. Complicaciones de primera entrada, dado a que corresponde al momento donde se encuentra el mayor porcentaje de eventos adversos graves en la cirugía laparoscópica.

II. Complicaciones intra operatorias, para evaluar el total de lesiones que son inherentes al procedimiento quirúrgico y su riesgo de reintervención.

III. Clasificación Clavien-Dindo, basada en el tratamiento médico o quirúrgico realizado durante el postoperatorio del paciente, utilizada en forma transversal en los procedimientos quirúrgicos y que permite objetivar y comparar los resultados entre diferentes centros.

I. Complicaciones de primera entrada

Hubo solo 2, lo que nos da una incidencia total de 3,89 en 1.000, correspondiendo a un 9% del total de las complicaciones intraoperatorias. Respecto a las complicaciones de primera entrada, de las 513 cirugías laparoscópicas, hubo 2 complicaciones intestinales con punción de la aguja de Veress en la serosa intestinal, las cuales al detectarlas se suturaron y las pacientes tuvieron una evolución satisfactoria habitual. No hubo complicaciones vasculares ni de vías urinarias.

Es importante agregar, que se encontraron 7 casos con problemas técnicos durante la realización de la primera entrada (preneumoperitoneo 5 casos, 1 entrada frustra donde se tuvo que convertir a laparotomía y 1 punción accidental de quiste anexial de histología benigna) lo que representa un 1,36% del total de las cirugías laparoscópicas.

No se observó un aumento de las complicaciones de primera entrada a mayor IMC ( $t$  2.77, GL 462, IC - 96.54 - 128.18), o una asociación entre la edad y las complicaciones de primera entrada ( $t$  0.137, GL 505, IC 95%, IC -8.76 - 7.62).

II. Complicaciones intraoperatorias

En la tabla 3 se describen los tipos de complicaciones intraoperatorias ( $n=22$ ).

Del total de cirugías hubo solo 2 reintervenciones antes de 30 días en relación al procedimiento quirúrgico, lo que equivale a una incidencia de

reintervención de 0,39%. La primera paciente presentaba un diagnóstico de endometriosis pélvica y ovárica a la que se le realizó resección de endometriosis y quistectomía ovárica. Al tercer día de su post operatorio evolucionó con un abdomen agudo por lo que se reintervino, pesquisándose un hemoperitoneo leve y una lesión intestinal térmica, requiriendo ileostomía de protección, resección intestinal por equipo de cirugía general, salida a cuidados intensivos, transfusión de glóbulos rojos y reconstitución de tránsito intestinal a las 8 semanas por equipo de coloproctología con evolución satisfactoria posterior.

La segunda paciente se operó de una sacropromonto fijación por prolapso recidivado, evoluciona en su primer día postquirúrgico con taquicardia e hipotensión, se reintervino encontrándose un hemoperitoneo de 1 litro y un hematoma moderado en el promontorio, con un vaso presacro de pequeño calibre sangrante (probablemente vena sacra media) de bajo débito, ante lo cual se realizó hemostasia prolija, aseo, pero sin requerir manejo de otra especialidad. La paciente requirió salida a UCI y transfusión de glóbulos rojos, con lo cual evolución satisfactoriamente.

De las 22 complicaciones intraoperatorias, 20 se identificaron y se resolvieron en el mismo acto quirúrgico. Por ejemplo, hemostasia de vasos de pequeño calibre como, por ejemplo: pedículo uterino, arteria epigástrica que fueron resueltos con sutura o electrocirugía. No hubo daño de vasos de gran calibre. Otras reparaciones fueron cistorrafia, sutura intestinal o coagulación del útero. 17 de éstas tuvieron una evolución favorable sin alteraciones en el post operatorio habitual y solo 3 requirieron un tratamiento médico complementario (transfusión de glóbulos rojos y transfusión más admisión en unidad de cuidados intermedio para observación) pero sin necesidad de una reintervención quirúrgica.

Estos datos nos muestran que un 91% de las complicaciones quirúrgicas que se identifican y se corrigen en el mismo acto quirúrgico tienen una evolución favorable sin necesidad de una reintervención. Solo 3 de los 20 casos (15%) que se identificaron y resolvieron en el mismo acto quirúrgico, requirieron tratamiento médico complementario.

La conversión a laparotomía ocurrió en un 3.31% del total de las cirugías.

### III. Clasificación Clavien-Dindo

Dindo y Clavien desarrollaron un nuevo sistema de clasificación de las complicaciones quirúrgicas, que se publicó por primera vez en el año 2004<sup>12</sup>.

El propósito de esta clasificación es objetivar y agrupar el mayor tipo de complicaciones que trasciendan en un efecto de morbimortalidad para los pacientes y así poder auditarlos entre distintos centros.

Nos planteamos como objetivo clasificar las complicaciones según este método, pero durante el proceso de recolección de datos, nos percatamos de que no existía el registro adecuado en la ficha clínica del tratamiento médico post operatorio de baja complejidad como, por ejemplo, antibióticos, curaciones y proquinéticos en la totalidad de los casos.

Por el contrario, los ingresos a cuidados intensivos, transfusiones, y reintervenciones que necesitaron anestesia, sí estaban debidamente registrados en la ficha. Estos corresponden a una clasificación 3b o mayor (ver tabla 1), los cuales se asocian a mayor morbimortalidad.

Las únicas complicaciones 3b o mayor que se presentaron correspondieron a 2 reintervenciones que fueron expuestas con anterioridad en el apartado de complicaciones intraoperatorias. No se registraron muertes en nuestro grupo de pacientes.

Es importante destacar que hubo 4 reexploraciones quirúrgicas por sospecha de complicación del procedimiento operatorio, sin embargo, no se encontraron lesiones luego de la reintervención. Estos casos al corresponder solo a una conducta en relación a una sospecha diagnóstica, no se contabilizaron como reintervenciones por complicación.

### DISCUSIÓN

A pesar de que la laparoscopia es la vía de elección en el abordaje de la patología ginecológica anexial y benigna en general<sup>1</sup>, solo un 8.21% del total de cirugías fueron por vía laparoscópica (513). En cambio otros centros reportan cifras de alrededor de un 25%- 60%<sup>21</sup> de laparoscopia en cirugía ginecológica. Consideramos que es necesario

continuar capacitando al personal de salud para poder aumentar el número de intervenciones por esta vía ya que los beneficios tales como menor dolor postoperatorio, menor tiempo de hospitalización, menor tiempo de retorno a la vida laboral y menor porcentaje de complicaciones están ampliamente demostrados.<sup>5, 6, 7</sup>

Nuestra serie de pacientes operada vía laparoscópica tiene un IMC promedio de 29, lo que se correlaciona con la epidemiología nacional actual de sobrepeso y obesidad, ya que, la última Encuesta Nacional de Salud demostró que el 74,2% de la población se encuentra en una de estas condiciones. Esto es importante de destacar dado los múltiples artículos científicos que muestran un aumento de la incidencia de complicaciones médicas y quirúrgicas en pacientes obesas.<sup>22, 23, 24</sup> Sería importante considerar este riesgo quirúrgico aumentado asociado a la obesidad, el cual debiese estar explícito en el consentimiento informado, ya que las recomendaciones internacionales sugieren que este documento debe ser individualizado incluyendo información sobre circunstancias y condiciones propias de cada paciente.<sup>25</sup>

Esto dado que particularmente la cirugía abierta en pacientes obesas genera importante morbilidad, requiriendo tratamiento médico adicional, aumentando la estadía hospitalaria, costos e incluso pudiesen requerir nuevas intervenciones. La cirugía laparoscópica reduce significativamente los riesgos de complicación en este grupo de pacientes.<sup>24</sup> En nuestra serie no se presentó infección de herida operatoria. Además, no se observó asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de complicaciones de primera entrada ni quirúrgicas en general, en relación a la obesidad.

Al analizar las complicaciones intraoperatorias, se encontró que un 4,3% (n=22) de las pacientes presentó al menos un evento de este tipo. De éstas, 20 fueron identificadas en el intraoperatorio y resueltas de forma inmediata, con lo cual tuvieron una evolución satisfactoria. Esto refuerza la importancia de que el diagnóstico intraoperatorio de la lesión y su reparación en el mismo acto quirúrgico, disminuye el riesgo de morbimortalidad de las pacientes, haciéndolo similar al de una paciente sin complicación.

Del total de complicaciones intraoperatorias solo un 9% (n=2) fueron de primera entrada. Esta cifra resultó ser menor que lo descrito en la literatura, en donde alcanza hasta un 50%<sup>1, 13 - 19</sup>. Esto podría estar dado por la formación integral que se ha realizado tanto a médicos como personal de pabellón (instrumentistas y paramédicos) en cirugía endoscópica ginecológica a través de cursos teóricos prácticos de formación continua. Es importante destacar que en esta serie no hubo complicaciones en cirugías realizadas por residentes.

Es importante destacar que no tuvimos complicaciones vasculares ni urinarias de primera entrada. Parte de este resultado, se puede deber a que nuestra serie no es tan amplia, y a que los médicos tienen una formación y entrenamiento formal en este ámbito.

Se decidió también clasificar nuestras complicaciones en base a Clavien-Dindo para abordar la heterogeneidad de los distintos trabajos respecto a este tema. La mayoría habla de complicaciones mayores y menores, pero no aclaran su definición exacta para el análisis de los resultados. Es por esto que nos parece una buena estrategia utilizar esta clasificación que nos permite objetivar y presentar los resultados de tal manera que se puedan comparar y evaluar con otras series.

A pesar de nuestra intención solo pudimos obtener los datos de las complicaciones más graves (Clavien-Dindo mayor o igual a III A, lo que significa reintervención, ingreso a unidad de paciente crítico o de un pabellón para su resolución). Hubo 0,39% (n=2) de reintervención que es acorde con lo publicado en la literatura<sup>21</sup>. Estas se diagnosticaron y trataron precozmente y tuvieron una evolución satisfactoria. Es importante recalcar que encontramos un subregistro de las complicaciones Clavien-Dindo I y II, lo cual sería una consecuencia del carácter retrospectivo de este trabajo. Esta clasificación utilizada en muchos centros de alta complejidad a nivel mundial, podría considerarse para registros posteriores en nuestros hospitales.

## CONCLUSIÓN

Como conclusión, en nuestro grupo hubo una baja incidencia de complicaciones quirúrgicas y de primera entrada lo que es comparable con otras series publicadas.

## REFERENCIAS

1. Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F, Bréart G, Dubuisson JB. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynecologic pathology: results of a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2002;17:1334–42.
2. Aasmund Avdem Fretland, MD, Andrey Sokolov, MD, PhD, Nadya Postriganova, MD, Airazat M. Kazaryan, MD, PhD, Soren E. Pischke, MD, Per H. Nilsson et al. Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases. Data From the Oslo-CoMet Trial. *Medicine* 2015; 94: 42
3. A Veenhof, M S Vlug, M H G M van der Pas, C Sietses, D L van der Peet, E S M de Lange-de Klerk, Et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 2012; 255:216–221
4. Whitson BA, D’Cunha J, Andrade RS, Kelly R, Groth S, Wu B, et al. Thoracoscopic versus thoracotomy approaches to lobectomy: differential impairment of cellular immunity. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1735–1744.
5. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R et al. (2009) Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev Issue 3:CD003677.*
6. Medeiros LRF, Rosa DD, Bozzetti MC, Fachel JMG, Furness S, Garry R et al. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Issue 2:CD004751
7. He H, Zeng D, Ou H, Tang Y, Li J, Zhong H. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009; 20(4):413–423
8. Celle, C.; Pomés, C.; Durruty, G.; Zamboni, M.; Cuello, M. Total laparoscopic hysterectomy with previous cesarean section using a standardized technique: experience of Pontificia Universidad Catolica de Chile. *Gynecol Surg* (2015) 12:149–155
9. Walsh CA, Walsh SR, Tang TY, Slack M. Total abdominal hysterectomy versus total laparoscopic hysterectomy for benign disease: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009. 144: 3–7.
10. AAGL Position Statement: Route of Hysterectomy to Treat Benign Uterine Disease. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2011, Vol 18, No 1
11. Campo, R., Wattiez, A., Tanos, V. et al. Gynaecological endoscopic surgical education and assessment. A diploma programme in gynaecological endoscopic surgery. *Gynecol Surg* 2016 **13**, 133–137
12. Dindo D., Demartines N., Clavien P. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery.* 2004; 240(2): 205-213
13. Fuller J, Scott W, Ashar B, Corrado J. Laparoscopic trocar injuries: a report from a US FDA Center for Devices and Radiological Health (CDRH) Systematic Technology Assessment of Medical Products (STAMP) Committee. 2005 Aug 25:1– 14
14. Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbos-Kemper T, Hermans J, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104:595–600. [PubMed: 9166204]
15. Jansen FW, Kolkman W, Bakkum EA, de Kroon CD, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed versus open- entry technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:634–8.
16. Alkatout I. Complications of Laparoscopy in Connection With Entry Techniques. *J Gynecol Surg.* 2017 Jun 1;33(3):81-91
17. Magrina F. Complications of laparoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol.* 2002 45(2):469-80.
18. Fuller J, Ashar BS, Carey-Corrado J. Trocar-associated injuries and fatalities: An analysis of 1399 reports to the FDA. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:302-307.
19. Shirk GJ, Johns A, Redwine DB. Complications of laparoscopic surgery: How to avoid them and how to repair them. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:352-359
20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Classification of laparoscopic procedures per level of difficulty. RCOG, London, 2001.
21. Erekson, E. A., Yip, S. O., Ciarleglio, M. M., & Fried, T. R. Postoperative complications after

- gynecologic surgery. *Obstetrics and Gynecology*, 2011; 118(4), 785–793.
22. Afors, K., Centini, G., Murtada, R., Castellano, J., Meza, C., Wattiez, A. Obesity in laparoscopic surgery. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2015 29(4), 554–564.
23. Scheib, S. A., Tanner, E., Green, I. C., Fader, A. N. Laparoscopy in the Morbidly Obese: Physiologic Considerations and Surgical Techniques to Optimize Success. *J Minim Invasive Gynecol* 2014, 21(2), 182–195.
24. Shah, D. K., Vitonis, A. F., Missmer, S. A. Association of body mass index and morbidity after abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomy. *Obstetrics and Gynecology*, 2015 125(3), 589–598.
25. Cocanour, C. S. Informed consent—It's more than a signature on a piece of paper. *The Am J Sur*, 2017 214(6), 993–997.

## TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación de complicaciones quirúrgicas

Grado	Definición
Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico, endoscópico e intervenciones radiológicas. Los regímenes terapéuticos permitidos son drogas como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de heridas
Grado II	Tratamiento farmacológico requerido con drogas distintas a las permitidas en complicaciones grado I. Se incluyen transfusiones de sangre y nutrición parenteral total.
Grado III	Requieren intervenciones quirúrgicas endoscópicas o radiológicas.
Grado IIIa	Intervenciones sin anestesia general
Grado IIIb	Intervenciones con anestesia general
Grado IV	Complicaciones que amenazan la vida (incluidas complicaciones del sistema nervioso central), requiriendo manejo en unidad de cuidados intermedios y unidad de cuidados intensivos
Grado IV a	Disfunción orgánica única (incluido requerimiento de diálisis)
Grado IV b	Falla multiorgánica
Grado V	Muerte del paciente
Sufijo d	Si el paciente sufre de una complicación al momento del alta, el sufijo “d” (por disability) se agrega al grado de complicación respectivo. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento para evaluar completamente la complicación

Traducción de tabla original del estudio “Classification of surgical complications, a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey

**Tabla 2.** Diagnósticos preoperatorios de las pacientes con indicación de cirugía laparoscópica

<b>Patología</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
Patología anexial	31,69
Prolapso (POP)	16,54
Paridad cumplida	11,61
Patología endometrial	10,04
Adenomiosis	0,8
Algia pelviana	2,6
Embarazo ectópico	2,8
Endometriosis	5,3
Infeccioso	3,7
Infertilidad	1,4
Metrorragia	0,8
Mioma	6,7
Patología uterina oncológica	5,1
Malformaciones uterinas	0,6
Otras	0,4

**Tabla 3.** Complicaciones quirúrgicas

<b>Tipo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Conversión</b>	<b>Transfusión</b>	<b>UCI</b>	<b>Reintervención</b>
Intestinal	6	27,2	2	0	1	0
Vascular	10	45,4	4	5	3	1
Mixta	1	4,5	0	1	1	1
Vesical	4	18,2	0	0	0	0
Uterina	1	4,5	0	0	0	0

## Artículos de Investigación

Atención en salud de personas LGBT+: Perspectivas desde la comunidad local penquista.

Health-care on LGBT+ people: Perspectives from the local community from Concepción.

Fernanda Estay G. <sup>1, 2 a</sup>, Amanda Valenzuela V. <sup>3 b</sup> & Ricardo Cartes V. <sup>3, 4 c</sup>

---

<sup>1</sup> Estudiante en práctica, Fundación Kimntrum

<sup>2</sup> Estudiante Trabajo Social, Universidad de Concepción

<sup>3</sup> Investigador/a, Fundación Kimntrum

<sup>4</sup> Profesor asociado de la Facultad de Odontología, Universidad Andrés Bello

<sup>a</sup> Trabajadora Social, Universidad de Concepción.

<sup>b</sup> Antropóloga con mención en Antropología Sociocultural, Universidad de Concepción; Magíster en Lingüística Aplicada, Universidad de Concepción.

<sup>c</sup> Cirujano Dentista, Universidad de Concepción; Psicólogo, Universidad del Desarrollo; Médico Cirujano, Universidad de Concepción; Magíster en Salud Pública, Metropolitan Manchester University; Magíster en Filosofía, Universidad de Concepción; Doctor en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera.

Autora de correspondencia: Amanda Valenzuela V., correo amandavalenzuela93@gmail.com

### RESUMEN

La atención en salud a personas de la diversidad sexual (LGBT+), se ve afectada negativamente por la heteronormatividad que ha regido históricamente nuestra sociedad. Se destaca la marginalización de este grupo de la población en el sistema de salud, debido a distintas discriminaciones y vulneraciones de derechos, que se convierten en barreras de salud. El objetivo de esta investigación es conocer la experiencia en atención en salud que reciben personas adultas LGBT+ del Gran Concepción. Para esto, se realizaron entrevistas semiestructuradas, enmarcadas en una investigación de tipo cualitativa, por medio del uso de Teoría Fundamentada. Cuatro categorías principales emergieron desde la codificación de las 6 entrevistas realizadas, correspondientes a "Heteronormatividad", "Desinformación de profesionales de la salud", "Desinformación sobre deberes y derechos de los y las pacientes" y "Reconocimiento de la diversidad". Se concluye que la formación de profesionales de la salud es de gran relevancia, en conjunto a la participación social de la comunidad LGBT+. Ambos aspectos actúan como estrategias para superar las desigualdades y la marginalización de la población LGBT+ en salud.

**Palabras claves:** barreras de salud, discriminación, educación médica, LGBT+, perspectiva de género.

### ABSTRACT

Health care for people who identify themselves as part of the LGBT+ community is negatively affected by heteronormativity, which has historically ruled our society. The marginalization of this group of society in our

health care system stands out. Its causes are different discriminations and violations of LGBT+ people's rights, which become health barriers. The objective of this research was to know the health care experience of LGBT+ adults from Concepción. Semi-structured interviews were carried out, in the context of a qualitative research, through the use of Grounded Theory. Four main categories emerged from the coding of the 6 interviews, corresponding to "Heteronormativity", "Disinformation from health care professionals", "Disinformation about patients' rights and duties" and "Diversity acknowledgement". It is concluded that health care professionals' training is of the upmost importance, as much as social participation of the LGBT+ community. Both together act as strategies to overcome LGBT+ population inequalities and marginalization, in the context of health care.

**Keywords:** discrimination, gender perspective, health care barriers, LGBT+, medical education.

## INTRODUCCIÓN

La diversidad sexual se entiende como las prácticas, identidades y relaciones que no se condicen y/o desafían a la heteronormatividad<sup>1</sup>. Se considera que son personas que no viven desde la vereda de la heterosexualidad<sup>2</sup>. Para referirse a la diversidad sexual en este artículo, se empleará el acrónimo "LGBT+".

Históricamente, las instituciones de la sociedad se han articulado y reglamentado bajo un discurso heteronormativo, donde la heterosexualidad se asocia al concepto de "normal" y deseable socialmente<sup>3,4</sup>. Así, en base a prejuicios sociales aprendidos, se discrimina y denigra a quienes están al margen de esta normalidad, marginalizándoles y aumentando la posibilidad que se violenten sus derechos y dignidad<sup>5,6</sup>. Esto afecta distintos ámbitos de la vida cotidiana, donde se incluye la salud de las personas LGBT+, destacándose la vulneración y las inequidades asociadas a las determinantes sociales de la salud<sup>7</sup>. Esto tiene efectos directos en el acceso a la salud de forma adecuada, integral y oportuna, por lo que estas barreras deben eliminarse<sup>8</sup>.

El objetivo de este artículo es conocer la experiencia en atención en salud que reciben personas adultas LGBT+ del Gran Concepción en el sistema de salud.

## MATERIAL Y MÉTODO

Esta investigación se realizó desde el enfoque cualitativo, el método concreto utilizado corresponde a la Teoría Fundamentada, que investiga las percepciones de los sujetos que son parte de la experiencia estudiada<sup>9</sup>, con un carácter flexible, y que genera teoría desde los datos recolectados<sup>10</sup>.

Se realizó el proceso de consentimiento informado, donde se le explicó a las personas entrevistadas la finalidad y condiciones de

investigación, además de permitirles revisar la pauta temática de la entrevista. Se aseguró la confidencialidad de los datos, lo cual fue respetado en todo momento.

Se realizó un llamado abierto a través de redes sociales a personas mayores de 18 años, residentes del Gran Concepción, y que se identificaran como parte del colectivo LGBT+. De esta forma, la muestra se nutrió a través de la técnica de bola de nieve, pues fue a través de contactos entre las personas participantes que se logró acceder a más personas que cumplieran con los requisitos de inclusión y la disposición de concretar las entrevistas.

La recolección de datos se realizó a través de entrevistas semi-estructuradas, que permite dar libertad al curso de pensamiento, con una pauta guía flexible<sup>11</sup>. Se indagó sobre la trayectoria de las personas como parte de la comunidad LGBT+, experiencias en salud que hubiesen tenido en los últimos cinco años, y los efectos de su identidad de género y/u orientación sexual en la atención. Para el análisis se utilizó el software Atlas.Ti (Scientific Software Development GmbH, Alemania).

## RESULTADOS

Se entrevistaron 6 personas, entre 18 y 32 años. De estas, 2 personas se identificaban como cisgénero masculino, 2 como cisgénero femenino, 1 como trans femenina y 1 como trans no binarie. En cuanto a orientaciones sexuales, dos personas se identificaron como gay (homosexual masculino), una como lesbiana (homosexual femenina) y una como bisexual. Las personas trans no especificaron su orientación sexual. 85 códigos emergieron, agrupados en 4 grandes categorías, presentadas a continuación.



### **Heteronormatividad**

La heteronormatividad refiere a considerar la heterosexualidad como lo normal, lo cual se inicia desde la educación y afecta en múltiples ámbitos, incluyendo la salud. Una de las personas entrevistadas, que trabaja en educación, comenta que muchas personas no hablan del tema en su época escolar, puesto que *“no se sienten apoyados, porque claro, lo ‘normal’ es hablar de un hombre y una mujer”*. La sociedad, de acuerdo a las personas entrevistadas, asocia atributos positivos únicamente a la heterosexualidad, además de generar estereotipos sobre los roles de las personas en la sociedad debido a su género: *“los estereotipos de que, por ser hombre, tengo que tener polola”*.

En el caso particular de las personas que se identifican como pansexuales o bisexuales, suele creerse que es un estado de indecisión, por lo que la gente insiste en que *“es una etapa”, ‘tú eres esto o lo otro’, ‘no puedes ser las dos’*. Esto es similar a lo que ocurre con las identidades no binarias donde *“una de las críticas hacia la comunidad no binaria es como ‘si es una etapa’, de que va a pasar”*. También existe la creencia errónea que asocia a todas las personas trans al travestismo, que a su vez se relaciona únicamente al comercio sexual (*“siempre, en la visión que uno tenía era como que existen las travestis, y son como trabajadoras sexuales que están en la esquina”*).

Esta heteronormatividad en la atención en salud se expresa en reacciones de profesionales de la salud respecto la orientación sexual o identidad de género. Una de las entrevistadas, indica que tuvo problemas a la salud por la no indicación de exámenes antes de iniciar un tratamiento, lo cual piensa que tuvo que ver con su orientación sexual. Por ello, revelar la identidad de género u orientación sexual puede generar situaciones incómodas o de mal trato en salud, que las personas LGBT+ prefieren evitar.

En el caso particular de las personas LGBT+ que se identifican con el género femenino, se encuentra el hecho que las atenciones en salud suelen estar sesgadas, en favor del estereotipo basado en la reproducción y la heterosexualidad, con lo que se invisibilizan sus necesidades reales. Una de las personas entrevistadas comenta que *“no hay cultura para las mujeres lesbianas, a mí nunca me han entregado un condón para mujer, cachai, nunca se habló sobre el cuidado de las ITS para relaciones con mujeres, cachai, es todo muy heteronormado”*.

Así, el acceso efectivo a los servicios de salud se encuentra limitado. Un ejemplo lo enuncia una de las personas entrevistadas, respecto a la potencial discriminación, quien indica *“el ser una persona no binaria y tener que ocultarlo de una forma muy activa, yo siento que es una barrera”*, añadiendo que gracias a su madurez puede entender los errores cometidos por los y las profesionales de la salud, comentando que *“creo que hace un par de años, sobre todo cuando salí del clóset, me hubiese afectado un poco más”*.

Los efectos de este enfoque heteronormativo en la salud, se reflejan en que la atención en salud se da desde el enfoque heterosexual, sin considerar las necesidades específicas de la población. En el caso de la salud sexual, se ejemplifica que, en el mejor de los casos, *“al final, es una conversación súper por encima, que no se aterriza al apoyo, así como ‘mira, deberías cuidarte de esta forma’ o ‘están estos métodos para cuidarte si es que estás con una mujer’, como que hay mucha desinformación del tema”*.

Por último, se encuentran las conductas negativas del personal clínico o no clínico de los establecimientos de salud. Un ejemplo de discriminación dado desde una entrevista es sobre el personal de un CESFAM, *“el caballero que atiende, recepciona a las personas que vienen, dijo, así como, ‘vienen aquí a atenderse, y son unos huecos de mierda’, y como que nos empezó a tratar de sacar con la puerta, empujando la puerta, y el doctor en la misma pará”*.

### **Desinformación de profesionales de la salud**

Desde lo expuesto, es relevante la falta de información en torno a temáticas de género y diversidad sexual por parte de los y las profesionales que trabajan en establecimientos de salud. Así, se da lo descrito respecto al trato inadecuado y la invisibilización a las personas LGBT+, debido a la falta de conocimientos en la temática, poco manejo del vocabulario adecuado, y la estigmatización en cuanto Infecciones de Transmisión Sexual (ITS). En esta estigmatización, se destaca el énfasis al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), dado por los equipos profesionales. Ocurre que, al saber que la persona en la consulta es homosexual, surgen prejuicios, donde se dice *“¿Persona Homosexual? ¡Ah, tiene SIDA! Es como al tiro, al toque”*. Esta discriminación afecta también a las personas trans, donde una de las personas entrevistadas comenta *“he escuchado muchas experiencias donde van al*

consultorio y como 'no, no sé trans', y llaman a la persona encargada de ITS y VIH'. En esto queda implícita la asociación prejuiciosa entre la población LGBT+ y las ITS.

Es así que, en una de las entrevistas, se identifica como problemática *"la formación, por lo menos médica, no sé si enfermería, obstetricia o nutrición tienen el mismo problema, es que pocos profesionales tienen el concepto de que la salud es un derecho humano"*. Por ello, la atención en salud no respeta la perspectiva social de la atención en salud. Una explicación para estos sesgos desde una entrevistada, se da en que *"toda la vida, a todos los que vamos a estudiar algo profesional, estamos heteronormados, nuestra educación es hetero, entonces no estamos preparados"*. Así, esta categoría se ve directamente vinculada a la anterior.

La capacitación efectiva del personal es prioritaria, de acuerdo a las personas entrevistadas, y debe implementarse en la atención. Entre los temas que deben abordarse en las capacitaciones, se encuentran conceptos básicos como orientación sexual e identidad de género. Una de las personas entrevistadas relata que ha participado en este tipo de actividades en un Servicio de Salud, donde se ha encontrado con que los y las profesionales *"no tienen idea y no saben, no saben qué es ser bisexual, no saben qué es ser pansexual, las matronas tampoco, entonces hay que partir de cositas muy, muy básicas"*. Lo anterior conlleva a que las personas LGBT+ opinen que *"no creo que hayan médicos preparados para atenderme"*.

### **Desinformación sobre deberes y derechos de los y las pacientes**

Las propias personas LGBT+ desconocen los derechos y deberes de las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud, puesto que consideran que no son de gran importancia al ingresar a los establecimientos de salud (*"si me los presentaran, yo los leería, pero no sé si haya interés real, o sea, yo creo que no"*). Si bien estos derechos y deberes suelen encontrarse presentados en alguna parte de los establecimientos de salud públicos, no siempre están visibles en los sectores a los que van las personas LGBT+ (*"cuando he ido al hospital y a urgencias no lo he visto visible, porque igual estás harta tiempo y no es como ir a leerlos, creo que falta visibilidad"*).

La falta de información respecto los deberes y derechos, conlleva a que sea más fácil para las personas LGBT+ encontrarse en situaciones de vulneración de derechos. Ante esto, una de las mujeres lesbianas entrevistadas enuncia que *"quizás yo no he ejercido mis derechos"*, en referencia al derecho a poner un reclamo en caso de una mala atención por su orientación sexual. Esto es explicado por el hecho que *"pienso que quizás toda la gente va a andar como apuntando, y eso es lo que yo no quiero conmigo"*. Así, queda claro que la desinformación y el miedo a la discriminación conlleva a que las personas LGBT+ no hagan valer sus derechos en salud.

### **Reconocimiento de la diversidad**

En cuanto las percepciones positivas en la atención en salud, se destaca la personalización del servicio y la dedicación de los y las profesionales (*"la hora con la matrona no es quince minutos, es una hora"*), además del hecho que la atención sea libre de prejuicios. A esto se vinculan las instancias en que el personal médico está abierto a preguntar elementos que desconoce de sus pacientes, creando un ambiente más distendido. Esto permite formar un vínculo de confianza y comunicación efectiva entre quien solicita la atención y quien atiende.

Entre las instancias existentes que facilitan el acceso a salud, las personas entrevistadas reconocen dos principales. La primera, más en un ámbito general que exclusivamente en salud, corresponde a la agrupación MOVILH (Movimiento de Integración y Liberación Homosexual), que existe en Chile desde la década de los '90, y se encarga de resguardar los derechos civiles de las personas LGBT+ y el reconocimiento de grupos del colectivo LGBT+ que no eran considerados, como las mujeres lesbianas o bisexuales, las personas trans y las personas no binarias (*"ahora la comunidad no binaria es más visible"*; *"las lesbianas, que antes eran como súper escondidas, muy, muy, muy abajo..."*; *"las mujeres siempre escondiditas, piolitas, las amigas, las amigas que siempre se juntan, cachai, ahora recién se está abriendo, hay visibilidad"*). Actualmente, la agrupación MOVILH cuenta con una sede en la Provincia de Concepción, en conjunto a otras agrupaciones que se preocupan de la visibilización de manera local.

Ya en el ámbito de salud, y específico de la provincia, se destaca al Servicio de Salud Talcahuano, por las instancias de atención en salud a personas trans en el Hospital Las Higueras. Se

considera que han sido pioneros a nivel nacional en generar instancias participativas y vinculantes con la población LGBT+, destacándose la constitución de una Mesa de Participación para Usuaries Trans, y la conformación de un equipo multidisciplinario que integra el Policlínico Trans. Además, tienen distintas actividades de capacitación y formación para profesionales de la red el servicio. Similarmente, también en el Servicio de Salud Talcahuano se encuentra la Mesa de Participación en Salud de Mujeres Lesbianas y Bisexuales, integrado por personas de la comunidad de mujeres lesbianas y bisexuales y matronas. Sus actividades son similares a las de la Mesa Trans, y suelen participar en ellas en conjunto.

## DISCUSIÓN

A través de las percepciones de las personas entrevistadas, es posible afirmar que el enfoque heteronormativo se presenta como una de las causas principales del fenómeno que es la mala atención en salud a personas LGBT+. Este influye en que se ignora la existencia de múltiples expresiones de sexualidad existentes<sup>12</sup>. Así, la salud de personas LGBT+ tiende a verse afectada por la discriminación, estigma y marginalidad, manifestado a través de actos discriminatorios en la vida cotidiana<sup>13</sup>. Se encuentran así reacciones negativas de los y las profesionales en cuanto la identidad de género u orientación sexual de sus pacientes, que conlleva a tratamientos incompletos o inadecuados, o a atenciones caracterizadas por el mal trato e incomodidad. Esto vulnera el derecho de recibir una buena atención en salud, en igualdad de condiciones y sin discriminación<sup>14-16</sup>.

Por lo anterior, y para superar la heteronormatividad en la atención, cobra relevancia la capacitación de los y las profesionales. La importancia de la formación inicial y continua de profesionales de la salud en temáticas de género ha sido estudiada, y existen diversas propuestas de intervención al respecto<sup>17-22</sup>. Esto conllevará a una atención valorada positivamente, con un buen trato, elemento central en la satisfacción usuaria, basada en el enfoque de las propias personas LGBT+<sup>23,24</sup>. En los últimos años se han dado una serie de cambios administrativos y legales<sup>25</sup>, materializados en las circulares #21 y #34 del MINSAL, así como la Ley Zamudio (20609) y de identidad de género (21120). Sin embargo, cambios reales en la atención sanitaria de la comunidad

LGBT+ requieren intervenciones más profundas y tempranas, especialmente en la formación de los profesionales<sup>17</sup>, tal como señala Zapata et al.<sup>26</sup>. Lo anterior, es consistente con las prácticas discriminatorias que persisten en Latinoamérica contra la comunidad LGBT+, situación que parece mejorar desde lo legal<sup>27</sup>.

Finalmente, debe señalarse que estas necesidades destacadas se condicen con aquellas de otras investigaciones extranjeras, realizadas en conjunto a la comunidad LGBT+<sup>28, 29</sup>. La participación de las personas LGBT+ cobra especial relevancia en los cambios de perspectiva, como pudo apreciarse desde las percepciones por parte de las personas entrevistadas hacia las iniciativas de MOVILH y Servicio de Salud Talcahuano.

## REFERENCIAS

1. Pecheny M, Figari C, Jones D. Todo sexo es político: Estudios sobre sexualidades en Argentina. Buenos Aires, Argentina: Libros del Zorzal; 2008. 304 p.
2. Lambda Legal. Vamos al grano, herramientas para apoyar a la juventud LGBT en custodia estatal: Conceptos básicos sobre el ser LGBT. Nueva York, Estados Unidos: Lambda Legal; 2013. 2 p.
3. Wittig M. El pensamiento heterosexual y otros ensayos. Madrid, España: Egales; 2006. 130 p.
4. Ventura R. La sexualidad mediada: Estudio de la heteronormatividad en los informativos de televisión. Barcelona, España: Universitat Pompeu Fabra; 2014. 93 p.
5. Bolaños T, Charry A. Prejuicios y homosexualidad, el largo camino hacia la adopción homoparental. Especial atención al caso colombiano. *Estud Const [Internet]*. 2018 [citado 2019 Dec 20];16(1):395-424. doi: 10.4067/S0718-52002018000100395
6. Pérez MM. Aproximación a un estudio sobre vulnerabilidad y violencia familiar. *Bol Mex Der Comp*. 2005;38(113):845-867.
7. Organización Pamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Abordar las causas de las disparidades en cuanto al acceso y la utilización de los servicios de salud por parte de las personas lesbianas, homosexuales, bisexuales y trans. Documento de exposición de conceptos. Washington DC, Estados Unidos: OPS y OMS; 2013. 10 p.

8. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud. Washington DC, Estados Unidos: OMS y OPS; 2014. 26 p.
9. Charmaz K. La teoría fundamentada en el siglo XXI: Aplicaciones para promover estudios sobre la justicia social. En: Denzin NK, Lincoln YS, compiladores. Estrategias de investigación cualitativa: Vol. III. Buenos Aires, Argentina: Gedisa; 2013. p. 270-325.
10. Andréu J, García-Nieto A, Pérez AM. Evolución de la teoría fundamentada como técnica de análisis cualitativo. Santiago de Compostela, España: Centro de Investigaciones Sociológicas; 2007. 208 p.
11. Martínez M. La investigación cualitativa etnográfica en educación: Manual teórico-práctico. 5ta edición. México DF, México: Trillas; 1998. p. 65-68. 175 p.
12. Gorguet I. Comportamiento sexual humano. Santiago de Cuba, Cuba: Editorial Oriente; 2008. 134 p.
13. Vargas P. Determinantes sociales de la salud de las personas LGBT. *Pediátr Panamá*. 2017;46(2):145-147.
14. Naciones Unidas. Declaración Universal de Derechos Humanos. Nueva York: Estados Unidos: Organización de las Naciones Unidas; 2015. 72 p.
15. Consejo de la Magistratura de la Ciudad de Buenos Aires. Principios de Yogyakarta: principios sobre la aplicación de la legislación internacional de los derechos humanos en relación con la orientación sexual y la identidad de género. Buenos Aires, Argentina: Editorial Jusbaire; 2014. 188 p.
16. Comisión Nacional de los Derechos Humanos. Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, y su Protocolo Facultativo. México DF, México: Comisión Nacional de los Derechos Humanos; 2012. 28 p.
17. Valenzuela-Valenzuela A, Cartes-Velásquez R. Perspectiva de género en la educación médica: Incorporación, intervenciones y desafíos por superar. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2019;84(1):721-727. doi: 10.4067/S0717-75262019000100082.
18. Valenzuela-Valenzuela A, Cartes-Velásquez R. Ausencia de perspectiva de género en la educación médica: Implicaciones en pacientes mujeres y LGBT+, estudiantes y profesores. *IATREIA*. 2020 Ene-Mar;33(1):59-67. doi: 10.17533/udea.iatreia.32
19. Chin E, Hoggat M, McGregor A, Rojek M, Templeton K, Casanova R, et al. Sex and Gender Medical Education Summit: A roadmap for curricular innovation. *Biol Sex Differ*. 2016;7(S1):1-9. doi: 10.1186/s13293-016-0091-9.
20. Verdonk P, Mans L, Lagro-Janssen A. Integrating gender into a basic medical curriculum. *Med Educ* 2005;39(11):1118-1125.
21. Zimmerman M. Women's health and gender bias in medical education. *Res Sociol Health Care*. 2000;17:121-138.
22. McCann E, Brown M. The inclusión of LGBT+ health issues within undergraduate healthcare education and profesional training programmes: a systematic review. *Nurse Educ Today*. 2018;64:204-214. doi: 10.1016/j.nedt.2018.02.028
23. Larsen D, Attkinsson C, Hargreaves W. Assessment of client/patients satisfaction: Development of a general scale. *Eval Program Plann*. 1979;2(3):197-207.
24. Oliva C, Hidalgo CG. Satisfacción Usuaría: Un indicador de calidad del modelo de salud familiar, evaluada en un programa de atención de familias en riesgo biopsicosocial, en la atención primaria. *Psykhé*. 2004;13(2):173-186. doi: 10.4067/S0718-22282004000200013
25. Ravetllat Ballesté I. Igual de diferentes: la identidad de género de niñas, niños y adolescentes en Chile. *Ius et Praxis* 2018; 24(1). 397-436.
26. Zapata A, Díaz K, Barra L, Maureira L, Linares J, Zapata F. Atención de salud de personas transgéneros para médicos no especialistas en Chile. *Rev Méd. Chile* 2019;147(1): 65-72.
27. Barrientos J. Situación social y legal de gays, lesbianas y personas transgénero y la discriminación contra estas poblaciones en América Latina. *Sexualidad Salud Sociedad (Rio de Janeiro)* 2016; (22): 331-354.
28. Fundación Huésped. Informe de resultados "Análisis de la accesibilidad y la calidad de atención de la salud para la población LGBT+ en cinco regiones sanitarias de la provincia de

- Buenos Aires". Buenos Aires, Argentina: Fundación Huésped; 2017. 42 p.
29. Mejía A, Benavides LF. Barreras de acceso a servicios de salud de las personas lesbianas, gays, bisexuales y transgénero de Bogotá D.C. Bogotá, Colombia: Bogotá Positiva; 2008. 29 p.

## Artículos de Investigación

Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río.

Prenatal Diagnosis of Congenital Malformations and Chromosomal Abnormalities: Single Center Experience - Hospital Dr. Sótero Del Río, Chile.

Paula Vargas<sup>1,2</sup>, Tania Mergudich<sup>3</sup>, Carolina Martinovic<sup>1</sup>, Víctor Córdova<sup>1</sup>, Rafael Valdés<sup>1</sup>, Daniela Luna<sup>1</sup>, Juan Francisco Prieto<sup>1</sup>, Pablo Silva<sup>1,2</sup>, Karla Silva<sup>1</sup>, Guillermo Lay- Son<sup>4</sup>, Juan Pedro Kusanovic<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> CIMAF- Centro de Investigación e Innovación Materno Fetal, Hospital Dr. Sotero del Rio, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>4</sup> Médico Genetista, Laboratorio de Genética. Hospital Dr. Sotero del Rio.

Correspondencia: Dra. Paula Vargas Innocenti, pvargasi@gmail.com.

### RESUMEN

**Introducción:** El diagnóstico prenatal de anomalías congénitas tiene como objetivo ofrecer consejería apropiada, identificar aquellas patologías que se benefician de terapia fetal y coordinar la derivación de estas pacientes a centros terciarios para un óptimo manejo perinatal. Para el diagnóstico y manejo de las anomalías congénitas en el Hospital Dr. Sótero Del Río contamos con un equipo multidisciplinario. El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia como centro de referencia en Santiago de Chile en relación al diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, estudio genético prenatal y resultados perinatales.

**Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyó a las pacientes registradas en las bases de datos ecográficas entre 2010 y 2019 del Hospital Dr. Sotero del Rio. Se revisaron fichas clínicas para evaluación y seguimiento postnatal.

**Resultados:** Se evaluaron 404 pacientes con sospecha de malformaciones congénitas o marcadores de aneuploidías. La edad gestacional media de la evaluación fue 29 semanas (14-38 semanas). La mediana de la edad gestacional al parto fue 37.6 semanas (20-41 semanas). Se obtuvo un 78% de recién nacidos vivos, 12% óbitos fetales y 10% mortineonatos. Las malformaciones más frecuentes fueron cardiovasculares, sistema nervioso central, hidrops, extremidades, abdomen y genitourinario. Se realizó el estudio genético en 232 pacientes; 61% resultado normal, 12.5% trisomía 21, 8% trisomía 18, 4% trisomía 13, 4% XO, 4% otras. Se analizaron las pacientes que se acogieron a la ley de interrupción voluntaria del embarazo.

**Conclusión:** Destacamos la importancia de derivación a centros de referencia de pacientes con sospecha de malformaciones congénitas para un adecuado diagnóstico prenatal, ofrecer un manejo con equipo multidisciplinario y así mejorar los resultados neonatales.

**Palabras claves:** malformaciones congénitas, diagnóstico prenatal, equipo multidisciplinario.

## ABSTRACT

**Introduction:** The objectives of prenatal diagnosis of fetal malformations are to offer the patient and her family the proper counseling, identify those conditions that benefits of prenatal therapy and to coordinate the referral to tertiary centers to improve neonatal survival. Our hospital counts with a multidisciplinary team who evaluate the patients together. The objective of this study is to describe our experience as a referral center in prenatal diagnosis, management and neonatal outcomes in Santiago de Chile.

**Methods:** Retrospective and descriptive study. Patients registered in our prenatal diagnosis database between September 2010 and July 2019 were included. Clinical files were reviewed for neonatal outcomes.

**Outcomes:** 404 patients with congenital malformations or aneuploidy markers were evaluated. The average gestational age of the evaluation was 29 weeks. Median gestational age to delivery was 37 weeks plus 6 days. 78% of livebirth, 12% fetal demise and 10% of neonatal death were obtained. The most frequent fetal malformations were cardiovascular, central nervous system, fetal hydrops, extremities, abdominal wall defects and urinary system. Fetal karyotype was performed in 232 patients; 61% normal karyotype, 12.5% trisomy 21, 8% trisomy 18, 4% trisomy 13, 4% monosomy X, 4% others. We also analyze the patients who agreed to termination of pregnancy according to Chilean legislation.

**Conclusion:** We highlight the importance of referral of patients with suspected fetal malformations to tertiary centers for an adequate evaluation by a multidisciplinary team of specialists, to improve the survival and neonatal outcome.

**Keywords:** congenital malformations, prenatal diagnosis, multidisciplinary team.

### Cuadro de abreviaturas

Abreviatura	
CIMAF	Centro de Investigación e Innovación en Medicina Materno-Fetal
ECLAMC	Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas
FISH	Fluorescence in situ hybridization
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema nervioso central

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas corresponden a alteraciones de la forma o estructura de un órgano o parte de la anatomía, como resultado de un desarrollo intrínsecamente anormal, ya sea desde la concepción o desde muy temprano en la embriogénesis.<sup>1</sup> Éstas se clasifican como mayores o menores, siendo malformaciones mayores aquellas que tienen implicancias médicas y/o sociales, que frecuentemente requieren reparación quirúrgica o representan un riesgo vital. Las malformaciones menores aisladas son mucho más frecuentes, no presentan secuelas estéticas importantes y pueden representar parte de la variación normal de la población general.<sup>2</sup>

La prevalencia de malformaciones mayores descrita en la literatura internacional corresponde a un 2 a 4%, esto varía según la edad de la población evaluada y si el diagnóstico fue realizado pre o postnatal.<sup>3,4</sup> Las malformaciones menores aisladas

son mucho más frecuentes y su prevalencia es aún más variable según distintos estudios, reportándose cifras entre 14 y 35,8%.<sup>2,4</sup> Se ha observado que los fetos con tres o más malformaciones menores tienen un mayor riesgo de tener un síndrome genético o una malformación mayor.<sup>5,6</sup>

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las anomalías congénitas son la cuarta causa de muerte neonatal y la séptima causa de mortalidad en menores de 5 años en el mundo.<sup>7</sup>

En la medida que la mortalidad infantil en Chile ha ido disminuyendo, las muertes infantiles atribuibles a malformaciones congénitas han ido aumentando. Según datos del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), la mortalidad infantil atribuible a malformaciones congénitas era de un 4,5% en 1973 y aumentó a un 23% en 1990, a un 34% el 2000 y a un 45,5% en el año 2011.<sup>10</sup> En el 2016, la mortalidad infantil en Chile fue de 7,2 por mil nacidos vivos. Un tercio de estas muertes fueron por causa de

malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas (alrededor de 600 casos por año), constituyendo la segunda causa de mortalidad después de afecciones originadas en el periodo perinatal.<sup>11</sup>

El diagnóstico prenatal de las anomalías congénitas tiene como objetivo ofrecer consejería apropiada, identificar aquellas patologías que se benefician de terapia fetal y coordinar la derivación de estas pacientes a centros terciarios para un óptimo manejo perinatal. Un segundo objetivo es dar consejería sobre interrupción voluntaria del embarazo acorde con la actual ley vigente en Chile desde fines de 2017. Para un mejor diagnóstico y manejo de las anomalías congénitas, se requiere de un equipo multidisciplinario que incluya gineco-obstetras especialistas en medicina materno fetal, neonatólogos, genetistas, psicólogos y según la patología cardiología infantil, cirugía y urología infantil.

El Hospital Dr. Sótero del Río es un hospital de alta complejidad dependiente del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente de Santiago. El Centro de Investigación e Innovación en Medicina Materno-Fetal (CIMAF) del Hospital Dr. Sótero Del Río es el principal centro de referencia para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas de esta población. Además, es centro de referencia de cardiopatías congénitas de las regiones primera, séptima y decima de nuestro país.

El objetivo de este estudio es describir la experiencia de nuestro centro en relación al diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, estudio genético prenatal y resultados perinatales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio corresponde a un estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyó a las pacientes embarazadas evaluadas en el CIMAF del Hospital Sotero del Río con hallazgos ecográficos sugerentes de malformaciones congénitas o aneuploidías, entre diciembre del 2010 y marzo del 2019.

Criterios de inclusión: pacientes evaluadas en "Distocia Ecográfica" (reunión multidisciplinaria junto a distintos especialistas: materno fetales, neonatología, genética y psicología, además según la patología, cirugía, urología infantil, cardiología infantil y neurocirugía).

Para la obtención de los datos se revisó el registro computacional de ecografías (Software Viewpoint) y base de datos de genética (Laboratorio de CitoGenética) del hospital entre los años 2010 y 2019.

Se revisaron las fichas clínicas de las pacientes para la obtención de datos de parto, estudios invasivos o procedimientos realizados durante el embarazo y datos sobre los diagnósticos postnatales.

Las variables evaluadas entre otras fueron: edad materna, edad gestacional en la cual fue evaluada por nuestro equipo, necesidad de estudio invasivo, resultados de cariotipos y resultados perinatales. Analizamos la data de las pacientes que se acogieron a la ley de interrupción voluntaria del embarazo, desde enero 2018 hasta mayo 2020. Para el análisis estadístico, se usaron promedios y medianas, cálculos realizados en planilla Excel.

## RESULTADOS

Durante el periodo descrito se evaluaron 404 pacientes con diagnóstico de malformaciones congénitas y/o marcadores ecográficos sugerentes de aneuploidía. La edad promedio de las embarazadas evaluadas fue de 30 años (14 - 48 años). La edad gestacional media en que fue realizada la evaluación en reunión multidisciplinaria fue a las 29 semanas (14 -38 semanas).

Las malformaciones se clasificaron según sistema comprometido y se calculó el porcentaje de pacientes con cada tipo de malformación del total de pacientes (figura 1). En orden de frecuencia, las malformaciones más comunes de las pacientes evaluadas fueron: cardiovasculares (Comunicación interventricular, canal auriculo ventricular, hipoplasia ventrículo izquierdo), en un 36,4%, extremidades (huesos largos cortos, pie bot) en un 24,7%, sistema nervioso central (SNC) (Ventriculomegalia, agenesia de cuerpo caloso, Dandy Walker) en un 23,5%, malformaciones de cabeza y cuello (Higroma quístico) en un 22,7%, gastrointestinales (atresia duodenal, atresia esofágica) y pared abdominal (gastrosquisis, onfalocoele) en un 15,2% y sistema genitourinario (hidronefrosis, riñón multiquistico) en un 13,9%.

Se aceptó el estudio genético prenatal (cariotipo y en algunos casos hibridación fluorescente *in situ* (FISH) dependiendo de los hallazgos ecograficos y alteracion genetica a identificar) en 232 pacientes (amniocentesis, cordocentesis). La edad gestacional promedio al momento del estudio genético fue a las 28 semanas (rango 17-36 semanas). Un 61,2% de los cariotipos fueron normales. De los cariotipos alterados, los hallazgos más frecuentes fueron trisomía 21 en un 12,5%, Trisomía 18 en un 8,6%, Síndrome de Turner en un 4,3%, Trisomía 13 en un



3,9% y otros 4,3% (Síndrome Di George, triploidia o traslocaciones). No hubo crecimiento en un 5,2% de las muestras (12 pacientes) (tabla 1).

En relación a los resultados perinatales, se logró en 329 pacientes, la mediana de la edad gestacional al momento del parto fue 37.6 semanas (rango 20 - 41 semanas). La vía de parto fue vaginal en un 49% de los casos y cesárea en un 50%. La mediana del peso al nacer fue de 2885 g (rango 318 - 5430 gr). De los resultados de sobrevivencia: 78% de recién nacidos vivos, 12% de óbitos fetales y 10% mortineonatos (tabla 2).

Desde enero 2018 hasta marzo 2020, 13 pacientes presentaron malformaciones que podían acogerse a la segunda causal de la ley de interrupción voluntaria del embarazo, ley 21030 (detalle se presenta en la Tabla 3) De estas, 3 presentaban trisomía 13, 2 trisomía 18, 3 craneo/anencefalia, 2 displasia renal bilateral con oligoamnios precoz, 1 paciente anomalía de tallo corporal (body stalk). De estas pacientes 3 aceptaron acompañamiento y 9 optaron por interrupción del embarazo. La edad gestacional promedio de interrupción fue 20 semanas (13-33 semanas).

## DISCUSIÓN

En Chile, según datos del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), durante el período 2001-2010, hubo 10.925 recién nacidos portadores de una o más malformaciones congénitas (3,9%). De ellos, 10.602 fueron nacidos vivos (97%) y 323 mortinatos (2,9%). En comparación con los datos del ECLAMC, en la muestra de este estudio se observó una mayor tasa de óbito fetal y mortineonatos. Esto se podría explicar porque el ECLAMC consideró solo los recién nacidos vivos y mortineonatos, pero no incluyó el diagnóstico prenatal y óbitos fetales. Además, se puede explicar por la mayor cantidad de malformaciones de muy mal pronóstico, principalmente cardiopatías, que se reciben en el CIMAF al ser un centro de referencia nacional de cardiopatías congénitas.

Si bien en la literatura se reporta que las malformaciones más frecuentes según sistema corresponden a las malformaciones del sistema musculoesquelético y de los órganos urogenitales<sup>4</sup>, en la población estudiada fueron más frecuentes las malformaciones cardiovasculares y del SNC. Esto es dado por ser un centro de derivación de cardiopatías congénitas de una porción de la población chilena.

La ecografía obstétrica constituyó la base de la sospecha y diagnóstico de las anomalías congénitas. La evaluación por el equipo de distocia fue a las 29 semanas en promedio, cuando la mayoría de las malformaciones son diagnosticadas entre las 22 y 24 semanas, esto podría explicarse por la tardía derivación de la atención primaria a nuestra unidad. En nuestro centro, ante una alta sospecha de cromosomopatías, se ofrece la posibilidad de realizar estudio genético prenatal mediante amniocentesis o cordocentesis. Llama la atención que solo la mitad de nuestras pacientes aceptaron este estudio invasivo, esto nos ha dado motivo a ahondar más en el tema y tener un proyecto de estudio cualitativo con nuestro equipo de psicología al respecto.

En este estudio se puede apreciar la importancia de la derivación de las pacientes con hallazgos ecográficos sugerentes de malformaciones congénitas o aneuploidías a un centro de referencia en medicina materno fetal tal como el CIMAF. Esto permite la evaluación de cada paciente por un equipo multidisciplinario que incluya especialistas materno fetales, neonatólogos, genetistas, psicólogos y según la patología, cardiología infantil, cirujanos infantiles, urólogos infantiles o neurocirujanos. Esto permite discutir la necesidad de mayor estudio, disminuir el rango de error de diagnóstico, opciones de manejo y necesidad de seguimiento de la paciente así como coordinar el momento, lugar y vía de parto para un óptimo manejo postnatal. Además, se explica a las pacientes sobre las posibilidades de evolución neonatal, consejo genético e implicancias genéticas para futuros embarazos. Las pacientes pueden visitar el servicio de neonatología previo al parto y reciben acompañamiento psicológico durante todo el proceso.

Este enfrentamiento permite además ofrecer acompañamiento a nuestras pacientes que deciden por interrupción voluntaria del embarazo. Es por esto que se debe hacer el esfuerzo del diagnóstico precoz de este tipo de malformaciones de muy mal pronóstico perinatal para disminuir las complicaciones de una interrupción en etapas más avanzadas del embarazo con la implementación de screening de primer trimestre con profesionales capacitados.

Una de las debilidades de este estudio, es el no tener la posibilidad de seguimiento de nuestros pacientes una vez dados de alta de neonatología. Es por esto que estamos trabajando en bases de datos conjuntas para un seguimiento prospectivo de las pacientes con diagnóstico prenatal y seguimiento con

los especialistas involucrados, cardiología infantil, cirugía infantil, neurocirugía, urología.

### CONCLUSIONES

Las malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas corresponden a la segunda causa de mortalidad infantil en Chile. Es fundamental, ante la sospecha, que las pacientes sean derivadas de manera oportuna a un centro de referencia en medicina materno fetal para el diagnóstico prenatal y manejo por un equipo multidisciplinario que sea capaz de ofrecer consejería apropiada, evaluar la necesidad de mayor estudio, opciones de manejo y necesidad de seguimiento de la paciente para así coordinar el momento, lugar y vía de parto para un óptimo manejo postnatal.

**Agradecimientos:** Laboratorio de Citogenética, Hospital Dr. Sotero del Río.

### REFERENCIAS

1. Donoso, B., Oyarzún, E. Anomalías congénitas. Medwave [publicación periódica en línea] 2012. Oct [citada 2020 Jan 27] 12(9): e5537. Hallado en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/5537>
2. Marden, P.M., Smith. D.W., McDonald, M.J. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J. Pediatr* 1964; 64: 357-371.
3. Egbe, A.C. Birth defects in the newborn population: race and ethnicity. *Pediatr Neonatol* 2015; 56 (3):183-188.
4. Queisser-Luft, A., Stolz, G., Wiesel, A., Schaefer, K., Spranger, J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(3):163-167.
5. Rojas, M., Walker, L. Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. *Int J Morphol* 2012; 30(4): 1256-1265.
6. Leppig, K.A., Werler, M.M., Cann, C.I., Cook, C.A., Holmes, L.B. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J. Pediatr* 1987; 110(4):531-537.
7. WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2017, 2017. World Health Organization. Hallado en: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/childcod\\_methods\\_2000\\_2017.pdf?ua=1](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/childcod_methods_2000_2017.pdf?ua=1). Acceso el 27 de enero 2020.
8. Lee, K. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(4): 620-627.
9. Cunningham, R.M., Walton, M.A., Carter, P.M. The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States. *N Engl J Med* 2018; 379(25): 2468-2475.
10. Nazer, H.J., Cifuentes, O.L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010. *Rev Med Chile* 2014; 142(9): 1150-1156.
11. Registro nacional de anomalías congénitas en Chile, 2018. Departamento de estadísticas e información en salud (DEIS). Ministerio de salud de Chile (MINSAL). Hallado en [http://estadisticas.sosorno.cl/mortalidad\\_natalidad/documentos\\_natalidad/Presentación%20RENACH%2018.12.15.pdf](http://estadisticas.sosorno.cl/mortalidad_natalidad/documentos_natalidad/Presentación%20RENACH%2018.12.15.pdf). Acceso el 27 de enero 2020.
12. Guía Perinatal 2015. Ministerio de salud de Chile (MINSAL). Hallado en: [https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL\\_2015\\_%20PARA%20PUBLICAR.pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf). Acceso el 27 de enero 2020.
13. Mayorga C., Rodríguez JG, Enriquez G. Cardiopatías congénitas: diagnóstico prenatal y seguimiento *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78(5).
14. Valderrama P, Hernandez I. Concordancia entre ecocardiografía prenatal y posnatal en pacientes con cardiopatías congénitas: hospital de niños Dr. Roberto del Río. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(4): 234 – 239.

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1.** Resultado de estudio genético invasivo.

Cariograma/FISH	N pacientes (%)
Normal	142 (61.2)
Trisomía 21	29(12.5)
Trisomía 18	20 (8.6)
45 X0	10 (4.3)
Trisomía 13	9 (3.9)
Delección 22q.11.2	4 (1.7)
Otros (otros cromosomas, triploidias, traslocaciones)	6 (2.6)
No hubo crecimiento/contaminación	12 (5.2)

Otros: triploidia, trisomía 22, doble trisomía 18 y XXY, cromosomas sexuales.

**Tabla 2.** Resultados perinatales.

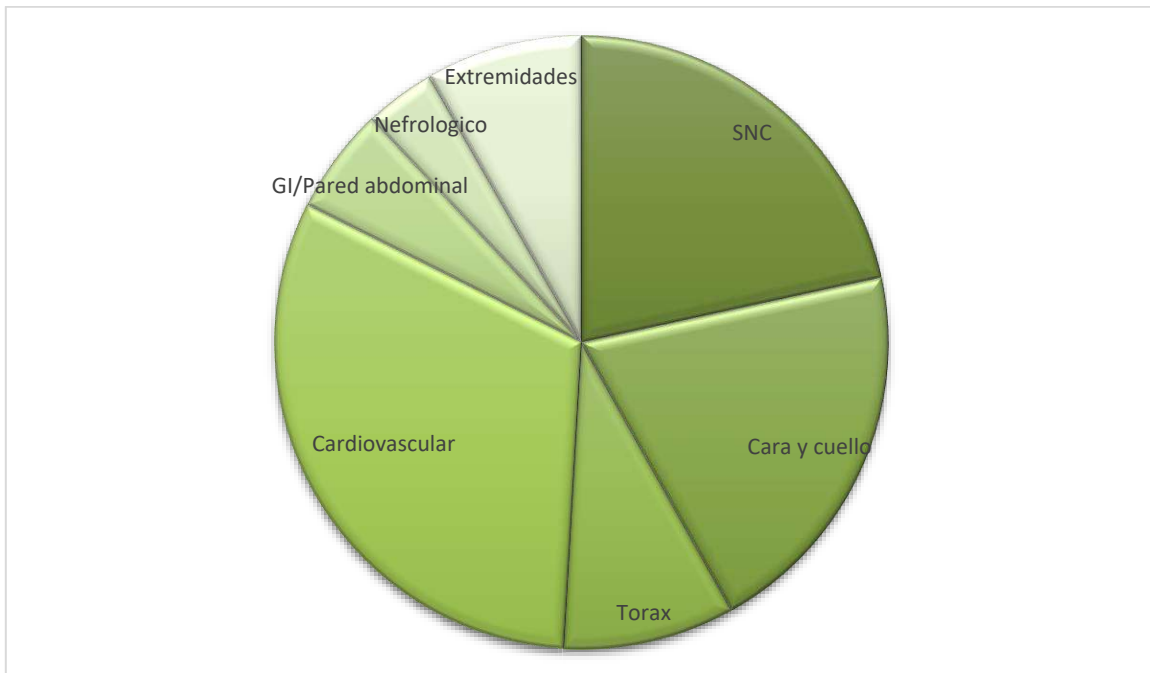
Edad Gestacional al parto (semanas)	37+6 semanas (20-41)
Peso nacimiento (gramos)	2885gr (318-5430)
Vía de parto vaginal	162 (49%)
Vía de parto cesárea	167 (50%)
Sobrevida	
Recién nacido vivo	257 (78%)
Óbito fetal	40(12%)
Mortineonato	32 (10%)

n total=329 pacientes, valores representan mediana (rango) y frecuencia (proporción).

**Tabla 3.** Resultado de las pacientes acogidas a Ley de interrupción voluntaria del embarazo.

Paciente	Edad Materna	Hallazgos ecográficos	Estudio genético	Edad Gestacional Interrupción (semanas) /Resultado Perinatal
1	31	Anencefalia	no	13+4
2	32	Dandy Walker, hipotelorismo, fisura labio palatina bilateral, CIV, polidactilia.	Trisomía 13	28+6
3	42	HVI, Doble salida VD, fisura labio palatina bilateral.	Trisomía 13	24+3
4	39	Anencefalia	no	13
5	30	Dandy Walker, Canal AV, TGA, fisura labio palatina bilateral.	Trisomía 13	23+2
6	33	Anencefalia	no	14+3
7	24	Displasia renal bilateral, oligoamnios, hipoplasia pulmonar	no	29+6
8	25	Hipoplasia VI, hernia diafragmática, hidrocefalia.	Normal	26+6
9	35	CIV, huesos cortos, micrognatia.	Trisomia 18	33
10	42	Sd Body Stalk	no	14
11	24	CIV, quiste cordón umbilical, manos en garra.	Trisomia 18	Óbito 36 sem
12	40	HVI, oligoamnios, hidrops fetal.	45 X0	Óbito 34+4 sem
13	30	Displasia renal bilateral, oligoamnios precoz, hidrocefalia, RCIU severo precoz.	Normal	Mortinato 35+5 sem.

CIV: Comunicación interventricular. HVI: hipoplasia ventrículo izquierdo. TGA: Trasposición de grandes arterias.



**Figura 1.** Distribución de malformaciones por sistema.

## Casos Clínicos

### Endometritis granulomatosa por tuberculosis en mujer postmenopáusic

#### Granulomatous tuberculosis endometritis in a posmenopausal woman

Irene Paula Herranz Chofre<sup>1</sup>, Enrique Gómez Ramos<sup>2</sup>, Laura M<sup>a</sup> Núñez Morales<sup>2</sup>, Estela Ferrando Torres<sup>1</sup>, Marta Molina Llamas<sup>1</sup>, Natalia Siverio Colomina<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Residente de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Universitario de Elche, Alicante

<sup>2</sup> Facultativo Especialista de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

Correspondencia: Irene Paula Herranz Chofre, ireneherranzchofre@gmail.com

#### RESUMEN

**Introducción:** La tuberculosis (TBC) genital es una infección relativamente poco frecuente en la mujer. Afecta principalmente a mujeres menores de 40 años, y el motivo de consulta más usual es la esterilidad, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz.

**Caso clínico:** Se presenta el caso de una paciente con dolor pélvico crónico que acude a nuestras consultas para valoración. Durante el estudio se toma biopsia dirigida de la cavidad endometrial diagnosticándose la presencia de granulomas no necrotizantes. Posteriormente se realiza un cultivo microbiológico que resulta positivo para micobacterias y se determina el DNA, mediante reacción en cadena de la polimerasa, de mycobacterium tuberculosis, como causante del cuadro.

**Discusión:** El diagnóstico definitivo de TBC requiere el aislamiento en cultivo del bacilo de Koch, aunque en los casos de TBC genital, al ser una entidad paucibacilar, puede no resultar positivo. En éste caso, sería suficiente el diagnóstico de presunción basado en la sospecha clínica y el hallazgo histológico de granulomas.

**Conclusión:** La tuberculosis genital es una entidad poco frecuente en nuestro medio, aunque es una causa importante de infertilidad femenina y su predominio generalmente se subestima debido a la naturaleza paucisintomática de la misma. El diagnóstico temprano y el tratamiento multidisciplinar son fundamentales.

**Palabras claves:** granulomas, endometritis, tuberculosis, esterilidad, infertilidad, menopausia.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Genital tuberculosis (TB) is a relatively rare affection in women. It mainly affects women younger than 40 years, and the most frequent reason for consultation is sterility, therefore early diagnosis is important.

**Clinical case:** We presented the case of a patient with chronic pelvic pain who comes to our consultations. During the study, we take an endometrial biopsy diagnosing the presence of non-necrotizing granulomas. Finally, we determined the mycobacterium tuberculosis DNA through the polymerase chain reaction and positive microbiological culture, as the cause of pathology.

**Discussion:** The definitive diagnosis of TB requires the isolation in culture of the Koch bacillus, although in genital TB cases, as it is a paucibacillary entity, it may not be positive. In this case, the presumptive diagnosis based on clinical suspicion and the histological granulomas would be enough.

Conclusions: Genital tuberculosis is a rare entity in our environment, although it is an important cause of female infertility and its prevalence is generally underestimated due to its paucisymptomatic nature. Early diagnosis and multidisciplinary treatment are essential.

**Keywords:** granulomas, endometritis, tuberculosis, sterility, infertility, menopause.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es la enfermedad infecciosa con el segundo mayor índice de mortalidad a nivel mundial; en el 2018 enfermaron de TBC 10 millones de personas, de las cuales 1,5 millones fallecieron a causa de esta afección<sup>1</sup>. España está considerado un país de baja incidencia de esta enfermedad según el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), que incluye en este grupo a aquellos países con tasas inferiores a 20 casos por 100.000 habitantes<sup>2</sup>. Aunque su incidencia es mayor en países no industrializados, en los últimos tiempos se ha incrementado en nuestro medio<sup>3</sup>.

De las afecciones tuberculosas extrapulmonares entre las mujeres, la TBC genital representa el 5-10% de los casos<sup>1</sup>. Afecta principalmente a mujeres menores de 40 años, siendo la esterilidad el motivo de consulta más frecuente<sup>4,5</sup>. La localización tubárica, es la más típica, y en la mayor parte de los casos se debe a la diseminación desde un foco primario, generalmente pulmonar<sup>6</sup>.

La TBC genital es poco habitual en mujeres postmenopáusicas y es responsable, únicamente, del 1% de los sangrados uterinos anómalos. La baja incidencia en este grupo de edad se cree que es debido a que un endometrio atrófico es un limitado medio de cultivo para el crecimiento del bacilo tuberculoso<sup>4</sup>. La clínica asociada es muy inespecífica, puede ser incluso asintomática y que se descubra de manera incidental<sup>5</sup>.

El diagnóstico morfológico de endometritis granulomatosa se basa en la identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes en los cortes histológicos. El diagnóstico definitivo de TBC requiere el aislamiento en un cultivo del bacilo de Koch<sup>4,5</sup>.

El tratamiento de elección de la tuberculosis genital es médico, con el que se consigue una curación rápida de la infección y mejoría de los síntomas de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico quedaría relegado a casos excepcionales<sup>4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 69 años, de nacionalidad rumana, aunque vive en España desde el 2004. Acude a nuestra consulta de ginecología, para control de útero miomatoso y estudio de dolor pélvico crónico.

Como antecedentes obstétrico-ginecológicos: menopausia a los 40 años y nuligesta, debido a una esterilidad primaria.

Exploración física normal, a excepción de la presencia en la ecografía transvaginal de útero polimiomatoso y cavidad endometrial con un ligero muco-hematómetra de 5 mm. (Figuras 1 y 2)

Para valoración de muco-hematometra se realiza histeroscopia que informa de endometrio atrófico, salvo en cara lateral izquierda-posterior donde existe una pequeña proliferación endometrial atípica. Se toma biopsia dirigida. (Figuras 3 y 4)

Los resultados anatomopatológicos informan de la presencia de inflamación granulomatosa. Tras la realización de técnicas histoquímicas endometriales (PAS, Grocott, Zielhl-Nielsen) no se identifican microorganismos, pero se observa infiltrado inflamatorio crónico junto a granulomas no necrotizantes. (Figuras 5 y 6)

Se realiza toma de microlegrado para ampliar estudio microbiológico que determina por PCR DNA *Mycobacterium tuberculosis* (M tuberculosis complex). Debido a este hallazgo se realizan cultivos seriados en los cuales también se aísla el microorganismo.

Con estos hallazgos, se solicita radiografía de tórax y analítica sanguínea completa.

Se revisa radiografía de tórax, la cual resulta dentro de la normalidad. Por otra parte, existe una elevación de enzimas hepáticas, por lo que se realiza serología en la cual se objetiva la presencia de positividad para Ac VHC, por ello, se inicia tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas. Tras el mismo se obtiene una normalización de las enzimas hepáticas y carga viral para VHC indetectable.

Finalmente se inicia la pauta de tratamiento para tuberculosis con isoniazida y rifampicina durante 6 meses, añadiendo los 2 primeros meses pirazinamida, con lo que se consigue resolución completa del cuadro.

## DISCUSIÓN

La tuberculosis genital alcanza una prevalencia del 1% en los países desarrollados, llegando a ser de un 19% en los países en vías de desarrollo. La prevalencia más alta se encuentra en las mujeres en edad fértil, siendo una causa frecuente de infertilidad<sup>6</sup>.

La infección en el tracto genital se presenta principalmente como afectación secundaria de una tuberculosis en otro lugar del cuerpo: pulmonar (la más frecuente), renal, gastrointestinal, ósea y ocasionalmente ser parte de una tuberculosis miliar. El modo de diseminación usualmente es hematogena o linfática y ocasionalmente ocurre por contigüidad desde un foco abdominal o peritoneal<sup>3</sup>.

La localización que se ve afectada con más frecuencia es las trompas de Falopio (90-100%), seguida del endometrio (50-60%), los ovarios (20-30%), el cérvix (5- 15%) y la vagina y vulva (1%)<sup>4,5,6</sup>.

Las manifestaciones clínicas más comunes asociadas a la TBC genital son: disfunciones menstruales, infertilidad primaria o secundaria, dolor abdominal bajo, dolor pélvico crónico y/o masa pélvica con o sin síntomas constitucionales. No obstante, a veces, es asintomática y se encuentra de manera casual durante el estudio de infertilidad<sup>5,3</sup>.

El diagnóstico morfológico de endometritis granulomatosa por tuberculosis se basa en la identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes en los cortes histológicos<sup>7</sup>. Esto es debido, a que algunas enfermedades sistémicas como la sarcoidosis, ciertos tumores malignos o tras técnicas como la ablación endometrial o la radioterapia pélvica, también podrían ocasionar la formación de granulomas<sup>8,9</sup>. A pesar de ello, la primera afección que hay que descartar ante el diagnóstico histológico de granulomas es la tuberculosis.

Sin lugar a duda, el diagnóstico definitivo de TBC requiere el aislamiento en cultivo del bacilo de Koch, no obstante, en los casos de tuberculosis genital, al ser una entidad paucibacilar, puede resultar negativo y sería suficiente el diagnóstico de presunción basado en la sospecha clínica y el hallazgo histológico de granulomas<sup>8</sup>. La detección de DNA de mycobacterium

tuberculosis mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha adquirido una alta especificidad y sensibilidad diagnóstica de la entidad<sup>8</sup>. Además, se conoce que la positividad de la prueba de Mantoux y del Quantiferon también favorece el diagnóstico del cuadro. En algunos casos puede solicitarse los marcadores Ca 125 y adenosin desaminasa (ADA), aunque son determinaciones muy inespecíficas<sup>3,6</sup>.

Como complicaciones de la tuberculosis genital se han descrito infertilidad o esterilidad que suelen persistir a pesar del tratamiento, embarazo ectópico por el daño tubárico e incluso, tuberculosis congénita<sup>8</sup>. Siendo la más relevante de éstas la afectación de la fertilidad, debido al aumento de la incidencia de TBC genital sobretudo en los países en vías de desarrollo. Todo ello, conlleva a la necesidad de realización de técnicas de reproducción asistida para conseguir gestación, observándose que incluso en estos casos sólo el 19% de estas pacientes consiguen un embarazo, y únicamente el 7% llegan a alcanzar una gestación a término<sup>10</sup>.

Para el tratamiento médico de la tuberculosis genital se emplean los mismos regímenes de tratamiento que para la tuberculosis pulmonar. Un régimen de 6 a 9 meses consistente en isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguido de isoniazida y rifampicina durante 4 a 6 meses. Un segundo régimen de nueve meses de isoniazida y rifampicina en pacientes que no puedan tolerar pirazinamida. Etambutol o estreptomycin deben ser incluidos en el régimen inicial hasta que se conozcan los resultados de sensibilidad de los fármacos<sup>8</sup>. La pauta de 6 meses tiene mejor cumplimiento que la de 9 o 12 meses. Se podría plantear la posibilidad de asociar corticoides ya que se reduciría la tasa de complicaciones por el efecto antiinflamatorio e inmunodepresor. Finalmente, el tratamiento quirúrgico quedaría relegado a casos excepcionales, de secuelas o tuberculosis resistentes, individualizando cada caso y, siempre, en función del deseo genésico de la paciente<sup>11</sup>.

Nuestro caso puede contribuir y diferenciarse de otros casos ya publicados por su carácter inusual. Se trata de una paciente postmenopáusica con TBC genital, que refería una clínica de años de evolución consistente en una algia pélvica crónica y esterilidad que le ha imposibilitado conseguir un embarazo. Por otra parte, a pesar de que la paciente ha presentado una clínica inespecífica, y del carácter paucibacilar de la TBC genital, se ha conseguido un diagnóstico



definitivo con presencia de granulomas no necrotizantes y positividad del cultivo microbiológico para *mycobacterium tuberculosis*.

Con todo, contemplamos que se trata de un caso relevante, ya que pese a ser una patología que no presenta una gran tasa de incidencia en España, ha aumentado en los últimos años. Por lo que consideramos importante la realización de una buena anamnesis, exploración física y de un estudio complementario completo para conseguir un diagnóstico de certeza.

### CONCLUSIÓN

La tuberculosis genital es una entidad poco frecuente en nuestro medio, aunque se está convirtiendo en una fuente de morbilidad ginecológica debido al aumento de los viajes a áreas endémicas y a la inmigración desde países con mayor prevalencia.

Es una causa importante de infertilidad femenina y su predominio generalmente se subestima debido a su naturaleza paucisintomática. Lo más importante para el diagnóstico de esta patología es sospecharla, ya que de no ser así resulta muy difícil conseguir un diagnóstico certero y lo habitual es que suceda de manera tardía durante un estudio de esterilidad.

Por lo tanto, el diagnóstico temprano y el tratamiento multidisciplinar son fundamentales para evitar complicaciones y restablecer la fertilidad.

### REFERENCIAS

1. OMS. World Health Statistics 2015. World Health Statistics 2018. 2018. p. 77–87.
2. Rosa Cano-Portero, Rocío Amillategui-dos Santos, Raquel Boix-Martínez, Amparo Larrauri-Cámara. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultados obtenidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el año 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(3):179–186
3. López-Rubio MA, Gómez-García MT, Sánchez-Peña JM, González-De Merlo G. Tuberculosis genital: diagnóstico de implicaciones en fertilidad. *Ginecol Obstet Mex*. 2017 mar;85(3):196-201.
4. Jesús Salvador Jiménez López, Olga Nieto Velasco, Lucía Hernández, José Luis Muñoz González, María Luisa Aznarez, Concepción Pérez Sagaseta, Carmen Álvarez Conejo, Javier Corredera Hernández, Cristina González Macho, Carmen Guillén Gámez. Endometritis granulomatosa: hallazgo histológico en procesos de diferente etiología. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49(12):730-5
5. Beatriz Navarro Santana, Raquel Sanz Baro, Franklin Idrovo, Javier Plaza Arranz, Manuel Albi. Endometritis tuberculosa sin foco primario y dolor pélvico crónico. *Rev chil obstet ginecol* 2016; 81(5): 388 - 392
6. Mahboobeh Shirazi, M.D, Fatemeh Shahbazi, Ph.D, Leila Pirzadeh, M.D, Seyed Rahim Mohammadi, M.D, Parisa Ghaffari, M.D, Tahereh Eftekhari, M.D. Tuberculosis endometritis presenting as a leiomyoma. *Royan Institute International Journal of Fertility and Sterility* Vol 8, No 4, Jan-Mar 2015: 481-484
7. Sah SP, Bhadani PP, Regmi R, Tewari A, Raj GA. Fine needle aspiration cytology of tubercular epididymitis and epididymo-orchitis. *Acta Cytol*. 2006; 50(3): 243-249.
8. Thankam R, Varma MD. Tuberculosis of the female genital tract. *Global Library of Women's Medicine*. Varma, T, *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10034
9. Murphy O, Hoga J, Bredin C. Endometrial and pulmonary sarcoidosis. *Ir J Med Sci*. 1992;161:14-5.
10. Bhanu NV, Singh UB, Chakraborty M, et al. Improved diagnostic value of PCR in the diagnosis of female genital tuberculosis leading to infertility. *J Med Microbiol* 2005;54: 927-31.
11. Bukharie H. Paradoxical response to antituberculous drugs resolution with corticosteroid therapy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:96-7.
12. P. Kumar, N. P. Shah, A. Singhal, D. S. Chauhan, V. M. Katoch, S. Mittal, S. Kumar, M. K. Singh, S. Datta Gupta, and H. K. Prasad. Association of Tuberculous Endometritis with Infertility and Other Gynecological Complaints of Women in India. *Journal of clinical microbiology*, Dec. 2008, p. 4068–4070
13. Nandedkar Shirish S, Patidar Ekta, Gada Dhiraj B. Malukani Kamal, Munjal Kavita, Varma Amit. Histomorphological Patterns of Endometrium in Infertility. *The Journal of Obstet and Gyneco of India* Sep–Oct 2015 65(5):328–334
14. Inmaculada Barredo Santamaría, Martín Aperribay Ulacia, José María Bruña Pérez. Endometritis xantogranulomatosa. *Rev esp patol* 2004; Vol 37, n.o 4: 419-422.

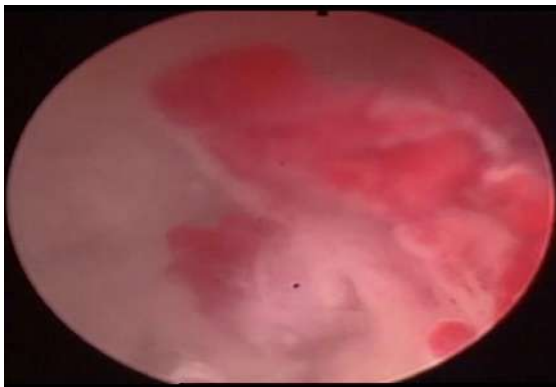
**FIGURAS**



**Figura 1.** útero miomatoso



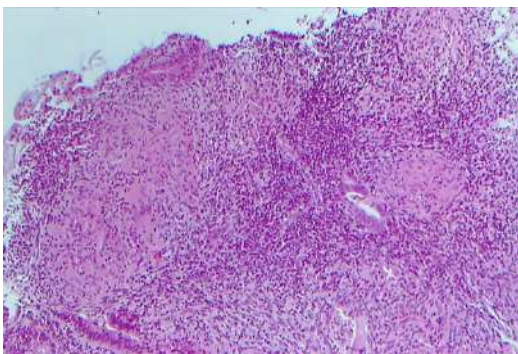
**Figura 2.** Corte transversal ecografía TV: útero con muco-hematometra



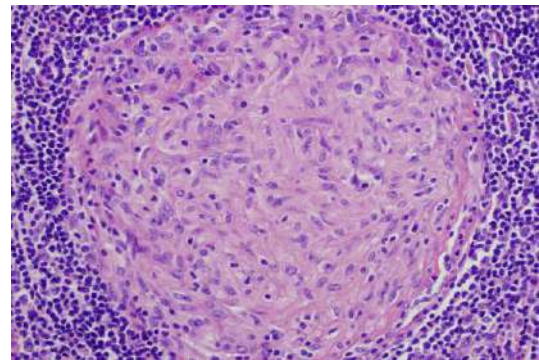
**Figura 3.** Histeroscopia. Proliferación endometrial



**Figura 4.** biopsia dirigida de la lesión



**Figura 5.** técnica PAS: infiltrado inflamatorio + granulomas no necrotizantes



**Figura 6.** granuloma no necrotizante

## Casos Clínicos

### Desgarro Perineal con mucosa vaginal íntegra tras primera relación sexual

### Perineal tear with intact vaginal mucosa after first sexual intercourse

Javier Garvía Morcillo <sup>1</sup>, Álvaro López Soto <sup>2</sup>, Paula Talens Orts <sup>1</sup>, Antonio Beltrán Sánchez <sup>1</sup>, Juan Pedro Martínez-Cendán <sup>3</sup>, Paloma Ortega Quiñonero <sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Médico Interno Residente de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Santa Lucía.

<sup>2</sup> Médico Adjunto de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Santa Lucía.

<sup>3</sup> Médico Adjunto de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Jefe de Sección.

<sup>4</sup> Médico Adjunto de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Jefe de Servicio.

Correspondencia: Javier Garvía Morcillo, garvimorcillojavier@gmail.com

#### RESUMEN

Las lesiones del tracto genital femenino tras relaciones sexuales son un problema frecuente en las urgencias de ginecología, pero poco estudiado salvo su aspecto médico-legal. Su incidencia es desconocida ya que muchas mujeres no llegan a consultar por miedo o pudor. El reconocimiento precoz de estas lesiones y su correcto tratamiento puede evitar la aparición de secuelas que acompañarán a nuestra paciente durante el resto de su vida. Presentamos el caso de una paciente de 18 años con un desgarro perineal con mucosa vaginal íntegra tras su primera relación sexual.

**Palabras claves:** Lesión coital, relación sexual, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento.

#### ABSTRACT

Injuries to the female genital tract after sexual intercourse are a frequent problem in gynecological emergencies, but little studied except for their medico-legal aspect. Its incidence is unknown since many women do not go to their specialist out of fear or embarrassment. Early recognition of these injuries and their correct treatment may prevent the appearance of sequelae that will accompany our patient for the rest of her life. We present the case of an 18-year-old patient with a perineal tear with intact vaginal mucosa after her first sexual intercourse.

**Keywords:** Female genital injuries, sexual intercourse, risk factors, diagnostic, treatment.

#### INTRODUCCIÓN

Las lesiones del tracto genital femenino son un problema muy habitual en la práctica obstétrica, producidas principalmente durante el parto. Menos frecuentes son aquellas de origen ginecológico, relacionadas en su mayoría con las relaciones sexuales, y poco estudiadas más allá de los aspectos médico-legales. Este segundo grupo suele consistir

en lesiones de bajo grado, principalmente laceraciones de mucosa vaginal o rectal que no suelen requerir tratamiento. En ocasiones se pueden observar lesiones más graves y complejas que pueden llegar a necesitar cirugía reparadora. Presentamos el caso una lesión genital ocurrida durante la primera relación sexual en la que se

produce un desgarro perineal con mucosa vaginal íntegra.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 18 años, sin antecedentes de interés, acude a urgencias de madrugada debido a sangrado y dolor tras haber mantenido relaciones sexuales. Refiere que durante el inicio de la penetración ha notado un dolor súbito e intenso y sangrado que no ha cedido durante varias horas. La paciente asegura ser su primera relación sexual, haber sido consentida, no haber ingerido drogas ni alcohol ni haber empleado cualquier objeto o cuerpo extraño para su introducción en vagina o recto.

El examen de la paciente muestra un buen estado general, consciente, orientada y sin sintomatología asociada. En la exploración genital se observa un importante desgarro en la región perineal, entre la horquilla vulvar y el esfínter anal, con un trayecto vertical de 3 centímetros de longitud, y con sangrado en sabana en cantidad leve-moderada (Figura 1). Alcanza una profundidad de 3-4 centímetros, incluyendo plano subdérmico y muscular. La exploración vaginal muestra un introito pequeño y fibroso, con persistencia de himen, permeable a un dedo, y con la mucosa vaginal sin solución de continuidad (Figura 2). No se aprecia ninguna otra lesión en vagina. La exploración anal muestra ambos esfínteres conservados y sin comunicación con la lesión perineal.

Tras la inspección genital, se deriva a quirófano de urgencias para la reparación de la lesión. Se realiza una reconstrucción en dos planos (muscular y piel) mediante puntos sueltos con sutura de reabsorción rápida. El postoperatorio cursó satisfactoriamente y la paciente fue dada de alta el día siguiente sin novedad. La paciente autorizó la realización y posterior uso de las fotografías expuestas en el presente artículo.

### DISCUSIÓN

Las lesiones genitales de causa no obstétrica representan el 0.7 por 1.000 de emergencias ginecológicas<sup>1</sup>. Pueden estar ocasionadas por diversas causas como accidentes, lesiones deportivas (p.ej. montar en bicicleta) o durante la práctica de relaciones sexuales. La incidencia de este último grupo es difícil de estimar y se considera infravalorada debido a que muchas mujeres no llegan a consultar por miedo o pudor.

### Factores de Riesgo

Existen diferentes factores de riesgo que pueden favorecer la aparición de lesiones durante las relaciones sexuales: factores mecánicos como posiciones coitales, desproporciones anatómicas, uso de cuerpos extraños o postmenopausia<sup>2-4</sup>; psicossomáticos como nerviosismo o torpeza; y causa mixta como pueden ser los casos de coitos apresurados o durante la primera relación sexual.

Uno de los principales factores mecánicos es la propia colocación de la mujer durante el acto sexual. La orientación espacial del eje uterino respecto al eje largo de la vagina predispone que a nivel del fómix posterior derecho exista una zona con mayor vulnerabilidad a sufrir lesiones durante la práctica sexual<sup>5</sup>. En una posición de decúbito supino y con las caderas hiperflexionadas esta curvatura se acentúa, aumentando la predisposición de laceraciones en dicha zona<sup>6</sup>. Durante nuestra entrevista clínica la paciente describió únicamente la posición de decúbito supino con las caderas hiperflexionadas.

Con respecto a los factores psicossomáticos, se basan en una alteración del ciclo de respuesta sexual descrito por Master and Johnson<sup>7</sup>. Durante la excitación sexual se producen una serie de preparaciones fisiológicas para el coito como el aumento de tamaño de la vagina (crece de dos a tres veces de diámetro y de un 10 a un 20% de longitud), una recolocación de órganos pélvicos mediante el ascenso del útero y cérvix dentro de la cavidad pélvica, así como el inicio de la lubricación vaginal. Si la respuesta sexual está disminuida por determinantes como timidez, miedo o nerviosismo, no se van a producir las modificaciones necesarias y por tanto aumentará el riesgo de lesiones.

Algunas situaciones predisponen a la aparición de factores tanto mecánicos como psicossomáticos, como puede ser la ingesta de drogas y estupefacientes, el periodo de adolescencia, la primera relación sexual, o incluso una suma de las mismas. El caso mostrado se situaba en el periodo de adolescencia, en el que la mayor espasticidad de los complejos musculares en comparación con mujeres de mayor edad va a suponer una mayor tensión anatómica y un mayor riesgo de laceraciones perineales<sup>8,9</sup>.

### Lesiones

La mayoría de las lesiones observadas son de bajo grado, siendo en su mayor parte hemorragias menores o fisuras que son autolimitadas y no

requieren de ninguna intervención<sup>10</sup>. En aquellos casos con traumatismos más profundos o con persistencia del sangrado pueden precisar tratamiento quirúrgico<sup>11</sup>. Se han llegado a describir laceraciones o perforaciones de vagina que han requerido la estabilización hemodinámica y el uso de medidas adicionales<sup>2,12,13</sup>. Estos casos más extremos suelen darse principalmente en accidentes, introducción de cuerpos extraños y en relaciones no consentidas<sup>14,15</sup>.

Los desgarros perineales suelen darse por un proceso de prolongación desde la lesión principal, que suele ser vaginal o rectal. La lesión de nuestra paciente afectaba únicamente a la región perineal, con integridad de la mucosa vaginal y rectal y alcanzando el plano muscular. A falta de casos similares publicados en la literatura, nuestra hipótesis principal es que la presencia de un introito estrecho con himen íntegro y fibrótico y la debilidad muscular del punto de inserción perineal de los complejos musculares facilitó el desgarró descrito.

### **Manejo Clínico**

La exploración física suele ser el examen principal a la hora de evaluar el tipo y gravedad de las lesiones. Si fuera necesario, el uso de la colposcopia en manos expertas puede mejorar la visualización de las lesiones mediante visión directa o con el uso de colorantes hasta en un 70-80%<sup>16,17</sup>. Las pruebas de imagen rara vez suelen ser necesarias, salvo en casos en los que se sospeche una perforación peritoneal<sup>2</sup>.

Es importante recordar las lesiones pueden haber sido producidas en el marco de abusos sexuales, por lo que se requerirá tomar medidas adicionales como la presencia de personal especializado y la documentación y recopilación de las pruebas del posible abuso. Todos estos elementos hacen que la entrevista clínica deba ser llevada con tacto y prudencia. Con respecto a la exploración, según Lincoln et al.<sup>18</sup> en el 10% de las mujeres se puede apreciar una lesión macroscópica en las 72 horas siguientes a una relación sexual consentida sin complicaciones y esta incidencia puede llegar hasta un 20% tras la aplicación de azul de toluidina en colposcopia<sup>19</sup>. No obstante, la resolución de un posible abuso sexual no puede depender únicamente a la presencia de traumatismos físicos<sup>20</sup>.

### **Tratamiento**

La gran mayoría de las lesiones no necesitarán ningún tratamiento. Aquellas más graves requerirán una resolución quirúrgica, como la sutura de planos musculares o de esfínteres. Es importante descartar complicaciones mayores que pueden pasar desapercibidas en un primer momento como son las perforaciones peritoneales<sup>2</sup>. En el caso de nuestra paciente la lesión consistía en un desgarró en región perineal de 3 cm de longitud y 4 cm de profundidad que alcanzaba el plano muscular, sin otras complicaciones asociadas. Se realizó una reconstrucción en dos planos (muscular y piel) con puntos sueltos de sutura reabsorbible.

### **Secuelas a largo plazo**

El manejo precoz de estas lesiones permitirá una correcta recuperación de la anatomía genital y así evitar la aparición de secuelas en el futuro como la formación de fístulas e incontinencias<sup>21</sup>. A nivel psicológico, estas experiencias traumáticas pueden acabar dificultando futuras relaciones o siendo un factor de riesgo para nuevas lesiones. Sería interesante evaluar las repercusiones posteriores que puede tener en mujeres jóvenes y en el desarrollo de una vida sexual normal.

### **CONCLUSIONES**

Las lesiones genitales producidas durante la práctica sexual son un grupo de traumatismos poco estudiado fuera del ámbito médico-legal. Su incidencia está infraestimada debido a las reticencias de estas pacientes para acudir al médico. Existen factores de riesgo que las pueden favorecer tales como la posición de la mujer, la edad o situaciones como adolescencia o primera relación sexual. En su mayoría son de bajo grado y no van a requerir tratamiento, pero pueden aparecer lesiones complejas con necesidad de resolución quirúrgica. Conocer su existencia ayuda a realizar un diagnóstico y tratamiento precoz y a evitar posibles consecuencias por manejos inadecuados.

### **REFERENCIAS**

1. Abasiattai AM, Etuk SJ, Basse EA, Asuquo EEJ. Vaginal injuries during coitus in Calabar: a 10-year review. Niger Postgrad Med J. junio de 2005;12(2):140-4.

2. Hoffman RJ, Ganti S. Vaginal laceration and perforation resulting from first coitus. *Pediatr Emerg Care.* abril de 2001;17(2):113-4.
3. Elam AL, Ray VG. Sexually related trauma: a review. *Ann Emerg Med.* mayo de 1986;15(5):576-84.
4. Tchounzou R, Chichom-Mefire A. Retrospective Analysis of Clinical Features, Treatment and Outcome of Coital Injuries of the Female Genital Tract Consecutive to Consensual Sexual Intercourse in the Limbe Regional Hospital. *Sex Med.* diciembre de 2015;3(4):256-60.
5. Schmidt Astrup B, Lykkebo AW. Post-coital genital injury in healthy women: A review. *Clin Anat N Y N.* abril de 2015;28(3):331-8.
6. Frioux SM, Blinman T, Christian CW. Vaginal lacerations from consensual intercourse in adolescents. *Child Abuse Negl.* enero de 2011;35(1):69-73.
7. Masters WH, Johnson VE. *Human Sexual Response.* Edición: First Edition. London: J & A Churchill Ltd.; 1966. 382 p.
8. Geist RF. Sexually related trauma. *Emerg Med Clin North Am.* agosto de 1988;6(3):439-66.
9. Adams JA, Girardin B, Faugno D. Adolescent Sexual Assault: Documentation of Acute Injuries Using Photo-colposcopy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1 de noviembre de 2001;14(4):175-80.
10. McLean I, Roberts SA, White C, Paul S. Female genital injuries resulting from consensual and non-consensual vaginal intercourse. *Forensic Sci Int.* 30 de enero de 2011;204(1-3):27-33.
11. Padoa A, Glick Fishman N, Tsviban A, Smorgick N. Vaginal postcoital injuries requiring surgical intervention: a case series and literature review. *Int J Impot Res.* 27 de enero de 2020; <https://doi.org/10.1038/s41443-020-0234-8>
12. Jones JS, Rossman L, Hartman M, Alexander CC. Anogenital injuries in adolescents after consensual sexual intercourse. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* diciembre de 2003;10(12):1378-83.
13. Cohen A, Ulrich A, Semenyuk N. A Laparoscopic Approach to Post-Coital Vaginal Perforation in an Adolescent with Peritonitis and Hypovolemic Shock. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 13 de mayo de 2020; S1083-3188(20)30227-8.
14. Sloin MM, Karimian M, Ilbeigi P. Nonobstetric lacerations of the vagina. *J Am Osteopath Assoc.* mayo de 2006;106(5):271-3.
15. Jones JS, Wynn BN, Kroeze B, Dunnuck C, Rossman L. Comparison of sexual assaults by strangers versus known assailants in a community-based population. *Am J Emerg Med.* 1 de octubre de 2004;22(6):454-9.
16. Lincoln C, Perera R, Jacobs I, Ward A. Macroscopically detected female genital injury after consensual and non-consensual vaginal penetration: a prospective comparison study. *J Forensic Leg Med.* octubre de 2013;20(7):884-901.
17. Suttipapit P. Genitoanal Injury in Sexually Assaulted Adult Women: Six-Year Retrospective in Bangkok. *Am J Forensic Med Pathol.* diciembre de 2018;39(4):312-24.
18. Daniilidis A, Panteleris N, Symeonidis N. Rectovaginal tear after sexual intercourse in a young woman-a case report. *Hippokratia.* 2016;20(4):320.
19. Hirachan N. Use of toluidine blue dye in detection of anogenital injuries in consensual sexual intercourse. *J Forensic Leg Med.* mayo de 2019;64:14-9.
20. Song SH, Fernandes JR. Comparison of Injury Patterns in Consensual and Nonconsensual Sex: Is It Possible to Determine if Consent was Given? *Acad Forensic Pathol.* diciembre de 2017;7(4):619-31.
21. Ijaiya MA, Mai AM, Aboyeji AP, Kumanda V, Abiodun MO, Raji HO. Rectovaginal fistula following sexual intercourse: a case report. *Ann Afr Med.* marzo de 2009;8(1):59-6



## FIGURAS



**Figura 1.** Desgarro perineal sin lesión de continuidad con introito vaginal ni esfínter anal.



**Figura 2.** Desgarro perineal con mucosas vaginal y rectal íntegras durante la práctica de la primera relación sexual. Se aprecia el cérvix uterino en fondo de vagina.

## Casos Clínicos

### Fibroadenoma gigante juvenil de mama: Presentación de un caso clínico.

### Juvenile giant fibroadenoma of the breast: Presentation of a clinical case.

Pilar Rodríguez López<sup>1</sup>, Rosario Lara Peñaranda<sup>1</sup>, Miriam Rubio Ciudad, María Isabel Urbano Reyes<sup>1</sup>, José Aguilar Jiménez,<sup>2</sup> Virginia López Castillo<sup>3</sup>, Jesús Acosta Ortega,<sup>4</sup> Rocio Pérez- Milá Montalbán<sup>5</sup>, Paloma Ortega Quiñonero.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Santa Lucia. Cartagena (Región de Murcia) España.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva Hospital Morales Meseguer. Murcia. (Región de Murcia)

<sup>3</sup>Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Universitario Santa Lucia. Cartagena (Región de Murcia) España.

<sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Santa Lucia. Cartagena (Región de Murcia) España.

<sup>5</sup>Servicio de Radiología del Hospital Universitario Santa Lucia. Cartagena (Región de Murcia) España.

Correspondencia: Pilar María Rodríguez López, Pilarmariarodriguezlopez@gmail.com

#### RESUMEN

El fibroadenoma gigante juvenil es un tumor de mama benigno y una variante rara de los fibroadenomas. La presentación clínica suele ser una masa tumoral unilateral, de crecimiento rápido e indolora.

En este artículo presentamos el caso de un fibroadenoma gigante juvenil de 12 cm de diámetro en la mama de una niña de 13 años.

Se realiza estudio radiológico e histológico de la lesión siendo categorizada como un fibroadenoma gigante juvenil por lo que se realiza tumorectomía completa con remodelación mamaria posterior. A los dos meses de seguimiento, la paciente se encuentra sin signos de recidiva, con buena situación general y a la espera de cirugía de remodelación mamaria.

**Palabras claves:** lesión benigna mama, fibroadenoma gigante juvenil, cirugía.

#### ABSTRACT

Juvenile giant fibroadenoma is a benign breast tumor and a rare variant of fibroadenomas. The clinical presentation is usually a painless, fast growing, unilateral tumor mass.

In this article we present the case of a giant juvenile fibroadenoma of 12 cm in diameter in the breast of a 13-year-old girl.

A radiological and histological study of the lesion was carried out and it was categorized as a juvenile giant fibroadenoma, so a complete lumpectomy with posterior breast remodeling was performed. After two months of follow-up, the patient is without signs of recurrence, in good general condition and waiting for the breast remodeling surgery.

**Keywords:** Benign breast lesion, juvenile giant fibroadenoma, surgery.



## INTRODUCCIÓN

Los fibroadenomas son procesos hiperplásicos o proliferativos del conducto terminal de la unidad mamaria y del estroma, tanto intralobular como extralobular, formados por tejido conectivo y graso<sup>1</sup>.

El fibroadenoma juvenil o gigante, difiere del resto de los fibroadenomas en su presentación clínica y aspecto histológico. Estas lesiones constituyen alrededor del 4% de todos los fibroadenomas<sup>1</sup>. Aparecen en la adolescencia, generalmente poco tiempo antes o después de la menarquia. Se presentan como una masa mamaria no dolorosa de crecimiento rápido y circunscrito, que puede alcanzar hasta 20cm o más y que raramente se adhieren a la piel, la cual puede estar muy distendida en los casos de masas muy voluminosas<sup>2</sup>.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 13 años, como antecedentes médicos y ginecológicos de interés presenta hipotiroidismo congénito por ectopia tiroidea con tiroides sublingual, rasgo alfa-talasémico y menarquía a los 11 años con fórmula menstrual regular.

Consulta en nuestro servicio de urgencias de Ginecología por dolor, enrojecimiento, induración y aumento de tamaño de mama derecha y secreción serosanguinolenta a nivel de la zona del complejo areola pezón de dos días de evolución. Además, refiere nódulo no doloroso en región axilar derecha. La paciente relata una asimetría mamaria, con un mayor tamaño de la mama derecha de un año de evolución, que en las dos últimas semanas se ha incrementado notablemente, además de hacerse dolorosa. Niega haber presentado fiebre en estas dos últimas semanas.

A la exploración mamaria se objetivan unas mamas asimétricas a expensas de un mayor tamaño de la mama derecha, hipertrófica, ptósica, con hiperemia y dilatación vascular superficial. El complejo areola pezón (CAP) se encuentra distendido, deformado con una pequeña lesión abscesificada y ulcerada que drena espontáneamente material serohemático. A la palpación se tacta una tumoración de consistencia dura, no adherida a piel ni planos profundos, no dolorosa, que ocupa la práctica totalidad de la mama derecha. En la región axilar derecha una pequeña adenopatía móvil, que no es dolorosa ni tiene signos de flogosis (fig. 1). La exploración de la mama y región axilar izquierdas son

estrictamente normales. Con estos hallazgos y ante la sospecha de un posible cuadro de inflamación del tejido mamario con sobreinfección del mismo por la presencia de región abscesificada en el CAP, solicitamos ecografía mamaria y se inicia empíricamente Amoxicilina/Clavulánico 875/125g e Ibuprofeno 600mg cada 8 horas cada uno.

La ecografía mamaria y axilar bilateral informa de una mama derecha que está ocupada en prácticamente su totalidad por una masa sólida con septos ecogénicos en su interior y cicatriz fibrosa central que es unos tres o cuatro veces el tamaño de la mama izquierda con tabiques fibrosos avasculares y discreta vascularización en estudio Doppler del componente epitelial. Pequeñas adenopatías en región axilar derecha en el nivel I de Berg, de las que no se realiza estudio citológico por carecer de signos clínicos ni radiológicos sospechosos de malignidad, siendo consideradas reactivas al proceso inflamatorio de la mama ipsilateral. No se encuentra hallazgos patológicos en la mama y axila izquierda. (Figura 2).

Durante la exploración ecográfica se realiza una punción aspiración con aguja fina (PAAF) multidireccional de la lesión de la que se obtiene frotis moderadamente celular con fragmentos densos, numerosos núcleos bipolares desnudos y grupos epiteliales cohesivos, grandes ramificados, de células con leve amontonamiento de aspecto benigno que orientan hacia un diagnóstico de lesión fibroepitelial de bajo grado. Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen el fibroadenoma, el fibroadenoma juvenil o el tumor filodes benigno.

A los cuatro días de tratamiento antibiótico oral, la paciente presenta empeoramiento progresivo con aumento de tamaño de la mama, dolor y eritema. Por lo que se decide ingreso para administración de Amoxicilina/clavulánico 1g por vía endovenosa (ev) y completar estudio con Resonancia Magnética (RM) con contraste ev, en la que se halla una masa lobulada con márgenes circunscritos de 12cmx 9.8cm y discreto edema circundante con axilas negativas. (Figura 2)

Después de tres días de tratamiento antibiótico y antiinflamatorio ev, se resuelven los signos de inflamación, induración, dolor, así como práctica resolución del absceso de la región del CAP, por lo que consideramos resuelto el proceso agudo de mastitis por la que fue ingresada y tras completar una semana de antibioticoterapia, la paciente es dada de

alta hospitalaria, manteniendo el tratamiento antiinflamatorios vía oral en domicilio.

Habiéndose descartado malignidad y ante la sospecha clínica de fibroadenoma gigante versus tumor filodes benigno durante las pruebas diagnósticas realizadas del proceso inflamatorio/infeccioso de la mama y dado que cualquiera de los dos posibles tumores requiere intervención quirúrgica, la paciente es derivada al Servicio de Cirugía Plástica para su valoración.

Se plantean las opciones de tumorectomía versus mastectomía subcutánea con patrón de reducción en función del tejido mamario sano que se pueda conservar intraoperatoriamente y finalmente se lleva a cabo una tumorectomía con exéresis completa del tumor y remodelación mamaria. A los dos días de la intervención quirúrgica y con un posoperatorio sin complicaciones es dada de alta.

La descripción anatomopatológica definitiva de la pieza quirúrgica (figura 3), informa de una lesión fibroepitelial de bajo grado extirpada en su totalidad. Las características histológicas de la masa extirpada son una proliferación estromal, de moderada densidad celular, constituida por células fusiformes sin atipia, en áreas acompañada de matriz de aspecto mixoide con numerosos conductos incluidos y áreas de protrusión intraluminal de aspecto polipoide, sin patrón en hoja de lecho, revestidas de epitelio sin atipia con ocasionales rasgos hiperplásicos. La hiper celularidad estromal sin atipia, la hiperplasia epitelial sin presencia en patrón en hija de lecho así como la clínica y la edad de la paciente nos indican un diagnóstico de fibroadenoma gigante juvenil.

La paciente es revisada a los dos y a los seis meses. No hay signos de recidiva y presenta una buena cicatrización de la cicatriz quirúrgica. Persiste la asimetría mamaria, por lo que se encuentra en espera de cirugía de remodelación mamaria y simetrización. (Figura 4)

## DISCUSIÓN

Como hemos descrito anteriormente, el fibroadenoma gigante juvenil se caracteriza por aparecer durante la adolescencia, tal y como ocurre en el caso que nos ocupa, además de presentar un crecimiento rápido, coincidiendo también con la evolución de nuestro caso. Debido al rápido crecimiento de dicho tumor, en ocasiones da lugar a úlceras cutáneas que sangran y venas superficiales prominentes, estando ambos signos en el caso que

presentamos, tal y como puede observarse en la Figura 1. Además, la masa puede comprimir el tejido adyacente, distorsionar la arquitectura lobular, crear piel de naranja o producir inversión del pezón. Estas características típicamente consideradas indicadores de malignidad, pueden generar cierta duda de su comportamiento en el momento del diagnóstico del fibroadenoma gigante juvenil, el cual sin embargo es un tumor benigno con una tasa de transformación maligna muy rara, menor de 0.3%<sup>3</sup>.

Por lo general, las mamas adolescentes crecen rápidamente poco después del primer período menstrual. Ante una masa mamaria de gran tamaño, debemos plantearnos el diagnóstico diferencial con: el fibroadenoma gigante juvenil, el tumor filodes y la hipertrofia virginal mamaria (macromastia juvenil). Esta última no plantea duda diagnóstica con el caso que presentamos, puesto que la afectación es bilateral, con dolor, calor y rubor en la tumoración. En cuanto al tumor filodes, sus características histológicas son similares al fibroadenoma pero presentan mayor proliferación tanto del estroma como del epitelio, pudiendo incluso presentar atipias celulares. En nuestro caso, la edad, la clínica de la paciente y las características histológicas del tumor como son la marcada hiperplasia epitelial y la ausencia de patrón en hojas de helecho, descartan el diagnóstico de tumor filodes benigno, apoyando el diagnóstico de fibroadenoma gigante juvenil.

Otros diagnósticos diferenciales menos frecuentes el lipoma, el hamartoma mamario, el absceso mamario y el adenocarcinoma<sup>4,5</sup>.

Como con todas las lesiones mamarias, el algoritmo de diagnóstico es a través de una triple evaluación: anamnesis y exploración física, examen radiológico y examen histopatológico. No obstante, cabe destacar que las lesiones mamarias en niñas y adolescentes se manejan de manera diferente a la de las mujeres adultas. El estudio inicial de imágenes mamarias recomendado es la ecografía, la cual tiene una mayor sensibilidad en el tejido fibroglandular relativamente denso de las niñas. La resonancia magnética (RM) puede ser útil para aquellas pacientes con masas mamarias que involucran estructuras más profundas, como malformaciones vasculares o lesiones de la pared torácica<sup>6</sup>. En nuestro caso se inició el estudio con una ecografía de mama y axilar bilateral (Figura 2) pero dada la escasa respuesta a tratamiento antibiótico y antiinflamatorio oral cada 8 horas con aumento progresivo del tamaño de la mama

y con el fin de adecuar la técnica quirúrgica conociendo el tamaño del tumor y la cantidad de tejido mamario sano subyacente, se decidió completar estudio radiológico con RM (Figura 3).

No parece haber consenso en que técnica se debe llevar a cabo para el diagnóstico anatomopatológico. Algunos autores abogan por la Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) como técnica Gold estándar<sup>7,8</sup> por la obtención de una porción de la masa tumoral que permitirá un diagnóstico histológico de la misma frente a la PAAF, que proporciona diagnóstico citológico y que posteriormente requerirá de confirmación histológica. Ahora bien, teniendo en cuenta que el tratamiento de una masa de gran tamaño como es el FGJ siempre será quirúrgico, parece una buena opción realizar en un primer tiempo una PAAF, que es menos invasiva, dolorosa y mejor tolerada por al paciente y obtener el diagnóstico histológico de confirmación de la pieza quirúrgica, tal y como se realizó en nuestro caso (Figura 4)

Dado el rápido crecimiento del fibroadenoma gigante juvenil y su capacidad para producir distorsión y compresión del tejido adyacente, su tratamiento siempre es quirúrgico, debe realizarse lo más precozmente posible<sup>1,2,5</sup>, con extirpación total de la lesión para evitar recurrencias, las cuales se estiman en aproximadamente el 33% en el seguimiento a los 5 años<sup>4</sup> y poder conseguir un buen resultado estético<sup>9,10</sup>. En el caso que presentamos, realizamos la cirugía a las tres semanas de tener diagnóstico radiológico y citológico. Tal y como se muestra en la Figura 5, se llevó a cabo una exéresis completa con remodelación mamaria posterior de la lesión por medio de una incisión periareolar, obteniéndose muy buenos resultados estéticos. Nuestra paciente está pendiente de cirugía de simetrización, que se llevará a cabo en un segundo tiempo.

## REFERENCIAS

1. Stehr KG, Lebeau A, Stehr M, Grantzow R. Fibroadenoma of the breast in an 11-years-old girl. *European Journal of Pediatric Surgery* 2004;14:56-9.
2. García-Rodríguez R, Nieto M.A, Jiménez C, Labaoa L. y Hernández-Vicente G. Fibroadenoma gigante juvenil. *Clin Invest Gin Obst.* 2008; 35(6):221-4.
3. De la Garza-Lozano O, Díaz-Manjarrez V, Paz-Salinas M, Rodríguez-Arredondo P, Apodaca-Ramos I. Fibroadenoma gigante juvenil: reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex.* 2018; 86(9):616-620
4. Bong Sup Song et al. Giant juvenile fibroadenoma of the breast: a case report and brief literature review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19:45-48
5. Giannos A. et al. A prepubertal giant juvenile fibroadenoma in a 12-year-old girl: Case report and brief literature review. *International journal of surgery case reports* 2017; 41:427-430.
6. Chung E. M, Cube R, Hall G. J, González C, J, Stocker T, Glassman L.M. Breast masses in children and adolescents: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29:907-31.
7. Sosin M, Pulcrano M, Feldman ED, et al. Giant juvenile fibroadenoma: a systematic review with diagnostic and treatment recommendations. *Gland Surgery* 2015; 4(4):312-21.
8. Mohd Firdaus CA, Norjazliney AJ, Abdul Rashid NF. A case report of juvenile giant fibroadenoma of the breast: How common?. *Tzu Chi Med J* 2017;29:177-9.
9. Muhammet Ferhat Ç et al. Giant juvenile fibroadenoma. *Ulus Cerrahi Derg* 2015; 31: 96-8
10. Matz D, Kerivan L, Reintgen M, et al. Breast preservation in women with giant juvenile fibroadenoma. *Clin Breast Cancer* 2013;13(3):219-22.
11. Celik SU, Besli Celik D, Yetiskin E, et al. Fibroadenoma gigante juvenil de mama: presentación de un caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6): e428-e431.
12. Lee, M., Soltanian, H. T. Breast fibroadenomas in adolescents: current perspectives. *Adolescent health, medicine and therapeutics*, 6, 159-163. Issue 9 . Art. No.: CD001993 . DOI: 10.1002/14651858.CD001993.pub2
13. Ana Langer. El embarazo no deseado: impacto sobre la salud y la sociedad en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11:192-205.

FIGURAS



Figura 1. Vista prequirúrgica

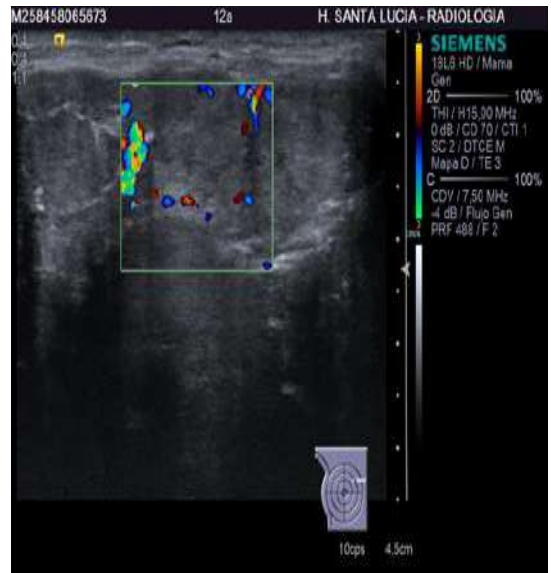
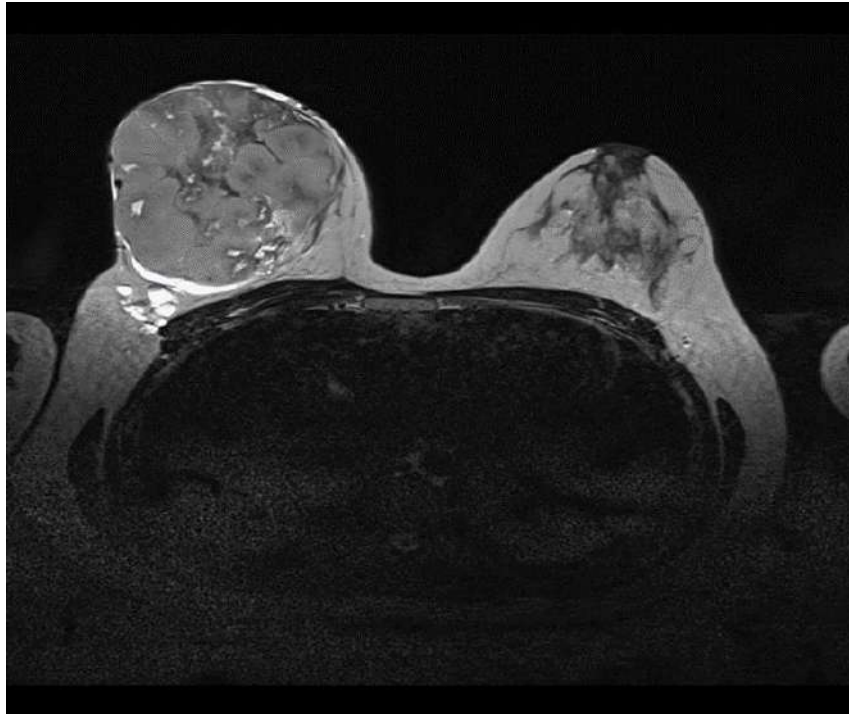
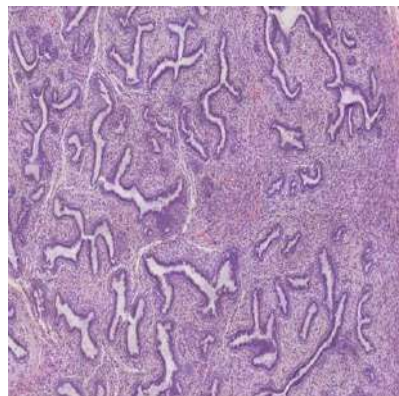


Figura 2. Imágenes de ecografía del fibroadenoma gigante juvenil.



**Figura 3.** Imagen de RM del fibroadenoma gigante juvenil. Imagen RM potenciada en T2. Plano axial. Gran masa de intensidad heterogénea aunque discretamente hiperintensa, que ocupa la práctica totalidad de la mama derecha con edema perilesional manifestado por la hiperintensidad circundante. Imágenes quísticas sin signos de complicación en la cola de dicha mama.



**Figura 4.** Pieza quirúrgica y estudio de histopatología. Tumoración redondeada de superficie lisa que mide 9.8x12x6 cm. Lesión bifásica compuesta por una proliferación estromal, de moderada densidad celular, sin atipia ni actividad mitótica significativas, con ductos atrapados, que adoptan una morfología "en hendidura" con ramificaciones, revestidos por epitelio, sin atipia, con leves rasgos hiperplásicos.



**Figura 5.** Vista posquirúrgica, 2 meses después

## Casos Clínicos

Plasmocitoma mamario y cáncer de mama. A propósito de un caso.

Breast Plasmacytoma and breast cancer. A case report.

Laura García-Calvo<sup>1</sup>, Covadonga Martí Álvarez<sup>1,2</sup>, Polán Ordás Álvarez<sup>1</sup>, Elena Sara Merino<sup>1</sup>, Laura Frías Aldaguer<sup>1,2</sup>, Óscar Cerezo Aranda<sup>3</sup>, J. Ignacio Sánchez Méndez<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario La Paz, Madrid España.

<sup>2</sup> Unidad de Patología Mamaria. Hospital Universitario La Paz, Madrid España.

<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia: Laura García Calvo, laugarca.detec@gmail.com.

### RESUMEN

El plasmocitoma mamario es una neoplasia de células plasmáticas extremadamente infrecuente, con menos de cincuenta casos descritos en el último siglo. Por este motivo, apenas se dispone de datos acerca del abordaje, tratamiento y seguimiento más convenientes. Presentamos el caso de una paciente de 70 años que debutó con un plasmocitoma mamario y que un año después fue diagnosticada de un carcinoma mamario lobulillar ipsilateral. La asociación entre plasmocitoma y cáncer de mama no está descrita en la literatura, por lo que es muy complicado establecer un vínculo entre ambas entidades. Sin embargo, el abordaje terapéutico del plasmocitoma podría comprometer el tratamiento ulterior de un cáncer de mama, por lo que el tratamiento idóneo en estos casos sea probablemente la cirugía.

**Palabras claves:** Plasmocitoma mamario, cáncer de mama, radioterapia.

### ABSTRACT

Breast plasmocytoma is an extremely rare plasma cell neoplasm, with less than 50 cases reported in the last century. This is the reason why we barely have data about optimal management, treatment and follow-up. We hereby report the case of a 70 year old woman diagnosed with breast plasmocytoma that developed lobular breast cancer a year later. The link between plasmocytoma and breast cancer has not been previously established. However, breast plasmocytoma treatment could compromise latter breast cancer approach, so probably the most suitable strategy in these cases should be breast surgery. Conclusions: There are clinical characteristics associated with complications in women with surgical management abortion in our center, such as admission diagnosis, unplanned pregnancy, previous abortion and type of evacuation. There are limitations regarding the quantity and quality of information, however, our results allow us to know the profile of patients treated for abortion in our center.

**Keywords:** breast plasmocytoma, breast cancer, radiotherapy

## INTRODUCCIÓN

El plasmocitoma se engloba dentro de un grupo de entidades caracterizadas por una proliferación descontrolada de un clon celular de células plasmáticas. Estas neoplasias se pueden presentar como una lesión aislada (plasmocitoma solitario), o en forma de mieloma múltiple (MM). Los plasmocitomas solitarios típicamente aparecen en el hueso pero también pueden desarrollarse en otros tejidos (plasmocitoma extramedular). Aún se desconocen las razones que implican el desarrollo en algunos pacientes de la forma aislada de la enfermedad y en otros de la forma diseminada (MM).

Una de estas presentaciones extramedulares es el plasmocitoma mamario. Se trata de una entidad extremadamente rara, con menos de cincuenta casos descritos en la literatura en el último siglo <sup>(1)</sup>. Por este motivo, disponemos de pocos datos acerca de su abordaje y tratamiento óptimos. Además, el seguimiento es variable y no conocemos su evolución a largo plazo.

El interés del caso expuesto radica tanto en su abordaje terapéutico mediante cirugía como en el desarrollo ulterior de un cáncer de mama, cuyo tratamiento podría haber estado condicionado por el manejo previo del plasmocitoma

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 70 años, sin antecedentes médicos de interés excepto glaucoma y trombosis de la arteria retiniana derecha, e intervenida de faquectomía bilateral. Acudió al Servicio de Dermatología por una lesión única eritematosa nodular en la mama derecha (FIGURA 1), de casi dos años de evolución, no dolorosa, de aspecto eritematodescamativo de 2 x 1.5 cm. Se realizó un punch de la lesión, que fue informado como plasmocitoma/mieloma (a dependencia del contexto clínico).

En el estudio anatomopatológico se observó una proliferación "en sábana" de células plasmocitoides, que ocupaban prácticamente toda la dermis y parte de la hipodermis, respetando la epidermis (FIGURA 2).

Ante una proliferación de hábito plasmocitoide en piel de mama, se debe descartar como primera opción un carcinoma de mama o un melanoma. Esto se realiza con tinciones específicas (CD 138, MelanA, cadenas ligeras kappa/lambda etc) (FIGURAS 3-8). Si se excluyen estas entidades la siguiente posibilidad

sería un linfoma, y dada la morfología celular de nuestra paciente, un plasmocitoma.

La paciente fue remitida al Servicio de Hematología, descartándose, tras un estudio completo con biopsia de Médula ósea, PET-TC, analítica y proteinograma en orina y en sangre, que se tratara de una lesión en el contexto de un mieloma múltiple. Una vez confirmada la existencia de una lesión única se presentó el caso en el Comité Multidisciplinar de Patología Mamaria donde se decidió tratamiento quirúrgico.

Se llevó a cabo una tumorectomía con márgenes sin incidencias. Tras seis meses de seguimiento, se realiza mamografía de revisión en la que se visualiza una tenue distorsión con microcalcificaciones en CSE de la mama derecha que había aumentado respecto a estudios previos (FIGURA 9). Ante la sospecha de malignidad se lleva a cabo una ecografía mamaria que encuentra un área hipoeoica mal delimitada con flujo vascular de tres centímetros de diámetro máximo, con axila ecográficamente negativa. Se efectúa una biopsia con aguja gruesa (BAG) en dicha zona, con un diagnóstico anatomopatológico de carcinoma lobulillar infiltrante G2 con receptores estrogénicos positivos 100 %, receptores de progesterona positivos 60 %, Ki67 10 %, citoqueratina 19 positiva, Cadherina E negativa y sin sobreexpresión del oncogén HER2/neu.

La paciente recibió hormonoterapia neoadyuvante 4 meses consiguiendo una respuesta fragmentada parcial. Posteriormente se realizó una tumorectomía guiada por arpón con biopsia selectiva de ganglio centinela, que fue positivo, por lo que se completó con linfadenectomía axilar derecha. Tras realizarse plataforma genómica (Endopredict/EP-clin) con resultado de bajo riesgo, se completó tratamiento adyuvante con radioterapia en mama y axila (48 Gy) y permanece libre de enfermedad tras 6 meses de seguimiento.

## DISCUSIÓN

El plasmocitoma cutáneo es una entidad muy poco frecuente. La forma de presentación más habitual es en el contexto de un mieloma múltiple, el cual solo en un 2-4% de los casos presenta afectación cutánea. La forma primaria es extremadamente rara y es preciso realizar un estudio de extensión, para poder descartar la existencia de un mieloma subyacente.

La forma típica de presentación del plasmocitoma cutáneo es similar a la de nuestra paciente: nódulo subcutáneo, asintomático de años de evolución, de



predominio en tronco y que histológicamente corresponde a una proliferación de células plasmáticas con poca atipia. Suele presentarse en pacientes adultos, con una edad media de 53 años <sup>(2, 3)</sup> y se asocia en torno a un 60-70% con la presencia de mieloma múltiple.

El diagnóstico anatomopatológico se realiza mediante la visualización de una proliferación de células plasmáticas junto con los marcadores inmunohistoquímicos específicos, como se realizó en nuestro caso.

Otros autores han utilizado otras técnicas. La técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) se ha realizado en dos pequeños estudios con plasmocitomas extramedulares donde se ha identificado una alta incidencia de pérdida 13q (de un 33 a un 40%), translocaciones en las Inmunoglobulinas de cadena pesada (en aproximadamente 37 al 53%) e hiperploidía en el 54% de sus casos <sup>(4,5)</sup>.

Dos son fundamentalmente las alternativas terapéuticas de los plasmocitomas extramedulares: la radioterapia y la cirugía, pudiendo plantearse otras alternativas en casos recurrentes.

Es bien conocido que los plasmocitomas son radiosensibles, con una tasa de respuesta del 79-90% y una tasa de supervivencia del 50-100% <sup>(1,6-8)</sup>. La enfermedad extramedular aislada tiene mejor pronóstico que el plasmocitoma óseo y se puede curar solo con radioterapia local <sup>(1,6)</sup>. Por otro lado, dado que la mayoría de los plasmocitomas extramedulares (EMP) se dan en la zona de cabeza y cuello y la cirugía radical con intención curativa conlleva procedimientos muy agresivos o mutilantes, la radioterapia se convierte en la opción ideal <sup>(1,6,8-10)</sup>. Uno de los pocos casos publicados tratados con RT es el de Majadob K. <sup>(7)</sup>, en su paciente de 29 años con un plasmocitoma mamario en octubre de 2009, se le trató con radioterapia radical (40.05 Gy fraccionado en tres semanas).

En pacientes con EMP de localización accesible quirúrgicamente, la cirugía con fines curativos es otra de las alternativas considerada por algunos autores, quedando la radioterapia relegada a los casos de afectación de márgenes <sup>(11)</sup>.

Algunos autores como Kilciksiz han abogado por la combinación de cirugía con dosis moderadas de radioterapia <sup>(12-14)</sup>, reportando mejor pronóstico en estos casos que en los tratados únicamente con radioterapia, aunque con tiempos de seguimiento

cortos. Esto contradice otros estudios que defienden la radioterapia aislada como tratamiento <sup>(15)</sup>, o el ya mencionado trabajo de Majadob K. Luca y colaboradores describen también la realización de ambos tratamientos con resultados satisfactorios. La mayoría de los pacientes de su serie permanecieron sin enfermedad ni manifestaciones sistémicas de mieloma durante años <sup>(17)</sup>.

En el caso que presentamos, tras valoración en comité multidisciplinar, se optó por la cirugía, dada la accesibilidad de la lesión y su pequeño tamaño. Puesto que se consiguieron márgenes libres, la radioterapia quedó definitivamente desestimada.

La posibilidad de recurrencia del plasmocitoma es uno de los puntos cruciales de esta enfermedad. La tasa de recaída varía según distintos autores, aunque la mayoría de los trabajos publicados corresponden a series pequeñas de pacientes. Tras tratamiento con radioterapia con o sin quimioterapia, el porcentaje de recurrencias locales puede ascender a un 25% de los pacientes <sup>(18)</sup>. Las metástasis extramedulares a distancia no son excepcionales, en un 30 a un 50% de los casos la enfermedad progresa hacia un mieloma múltiple en un tiempo medio de 1.5 a 2.5 años <sup>(19)</sup>. Sin embargo, en otras series, la tasa de recurrencia local tras radioterapia fue menor al 5% <sup>(12)</sup>, siendo el riesgo de enfermedad a distancia del 30%.

El tratamiento de las recaídas también es relativamente heterogéneo. De acuerdo a las guías British Committee for Standards in Haematology (BCSH) de 2009, la recurrencia del plasmocitoma aislado en el sitio original de la radioterapia, en ausencia de enfermedad sistémica, puede ser tratada con radioterapia adicional. Los pacientes con enfermedad sistémica o recaída temprana, pueden beneficiarse de terapia sistémica añadiendo o no trasplante autólogo de médula ósea, al igual que está indicado en el mieloma. Otros agentes como talidomida y bortezomid se han demostrado útiles antes de trasplante, en un pequeño número de pacientes con recaída de plasmocitoma.

Nuestra paciente no ha presentado recaída del plasmocitoma, aunque el seguimiento ha sido tan sólo de algo más de un año. Sin embargo, fue diagnosticada de un carcinoma lobulillar ipsilateral. No hay otros casos de carcinoma de mama tras plasmocitoma en la literatura, y, por tanto, no hay datos que permitan establecer una relación entre ambos. Sin embargo, el hecho de haber manejado quirúrgicamente el plasmocitoma, prescindiendo de la

radioterapia, permitió realizar una cirugía conservadora que no hubiera sido posible si dicha mama hubiera estado radiada.

### CONCLUSIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA

Se trata del primer caso descrito en la literatura del desarrollo de un carcinoma de mama en una paciente con un plasmocitoma mamario previo, lo que nos reafirma en la necesidad de un seguimiento estrecho sin olvidar la posibilidad de aparición de una neoplasia de novo al igual que en cualquier mujer. Además, en estos casos, es importante plantear el tratamiento quirúrgico como primera opción pues eso no alteraría las opciones terapéuticas en caso de aparición ulterior de un cáncer de mama.

### REFERENCIAS

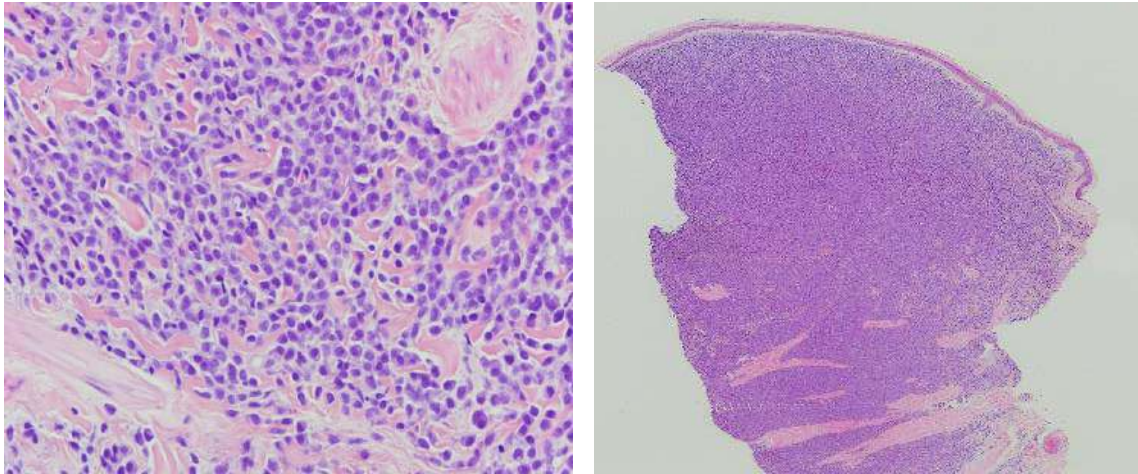
1. Kaviani A, Djamali-Zavareie M, Noparast M, Keyhani-Rofagha S. Recurrence of primary extramedullary plasmacytoma in breast both simulating primary breast carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2004;2(1):29.
2. Ross JS, King TM, Spector JI, Zimble H, Basile RM. Plasmacytoma of the breast. An unusual case of recurrent myeloma. *Arch Intern Med.* 1987;147(10):1838–1840.
3. Taylor L., Aziz M., Klein P., Jagannath S., Axelrod D. Plasmacytoma in the breast with axillary lymph node involvement: a case report. *Clin Breast Cancer.* 2006;7(1):81–84.
4. Bink K, Haralambieva E, Kremer M, Ott G, Beham-Schmid C, de Leval L, Peh SC, Laeng HR, Jütting U, Hutzler P, et al. Primary extramedullary plasmacytoma: similarities with and differences from multiple myeloma revealed by interphase cytogenetics. *Haematologica.* 2008;93:623–626. doi: 10.3324/haematol.12005.
5. Boll M, Parkins E, O'Connor SJM, Rawstron AC, Owen RG. Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. *Br J Haematol.* 2010;151:525–527. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08386.x.
6. Wiltshaw WE. The natural histology of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. *Medicine* Baltimore. 1979;55:217–238.
7. Majadob K, Al-Sakkaf W, Rezk F, Zegoeki K, Al-Refaie F. Recurrence of extramedullary plasmacytoma of the breast. *Ecancermedicalscience.* 2013;7:322. Published 2013 May 28. doi:10.3332/ecancer.2013.322
8. Surov A, Holzhausen HJ, Ruschke K. Breast plasmacytoma. 2010;51(5):498–504. doi: 10.3109/02841851003712924.
9. De Chiara A, Losito S, Terracciano L, Di Giacomo R, Laccarino G, Rubolotta M. Primary plasmacytoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1078–80.
10. Dimopoulos MA, Kiamouris C, Moulopoulos LA. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology.* 1999;13(6):1249–1257.
11. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer.* 1999;85(11):2305.
12. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:895765. doi:10.1100/2012/895765
13. Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiother Oncology.* 1999;52:245–9. doi: 10.1016/S0167-8140(99)00114-0.
14. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2001;50:113–120.
15. Jyothirmayi R, Gangadharan VP, Nair MK, Rajan B. Radiotherapy in the treatment of solitary plasmacytoma. *British Journal of Radiology.* 1997;70:511–Sarcoma Working Party. *American Journal of Hematology.* 2008;83(9):702–707.

17. Luca G, Rawn S, Indira G, Lisa J, Robert S. Plasmacytoma of the breast. *Journal of Family practice*. 2011;20:86–88.
18. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC, 2008; Vardiman JW (Eds.)
19. Park YM. Imaging findings of plasmacytoma of both breasts as a preceding manifestation of multiple myeloma. *Case Rep Med*. 2016:6595610.

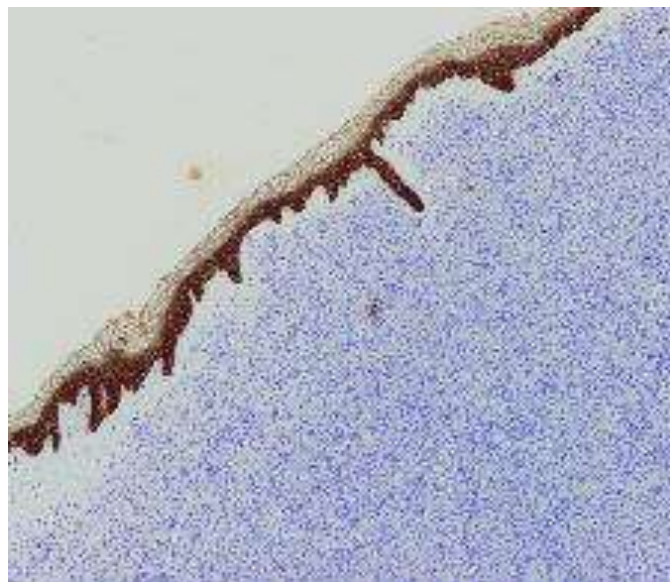
### FIGURAS



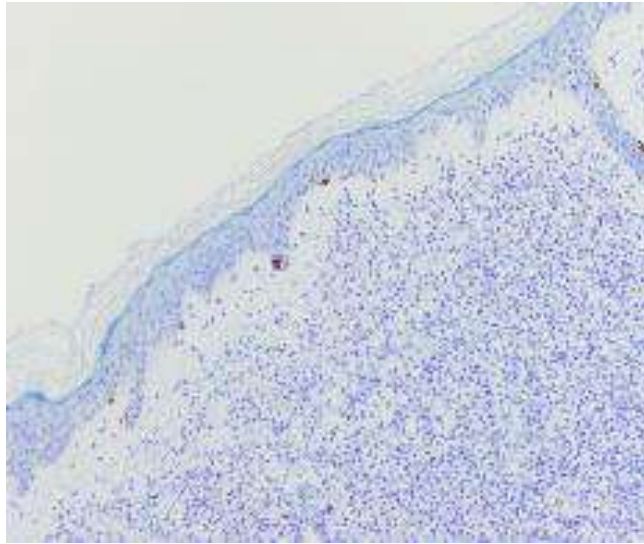
**Figura 1.** Lesión mama derecha.



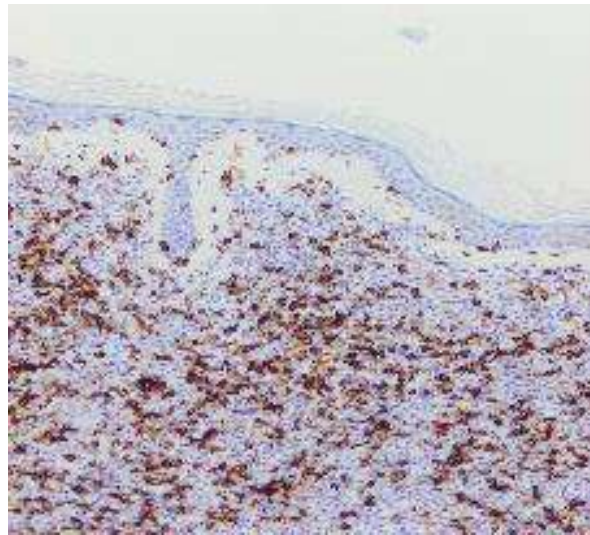
**Figura 2.** Hábito plasmocitoide.



**Figura 3.** Tinción CK: citoqueratina. Marcador de célula de estirpe epitelial, negativa.

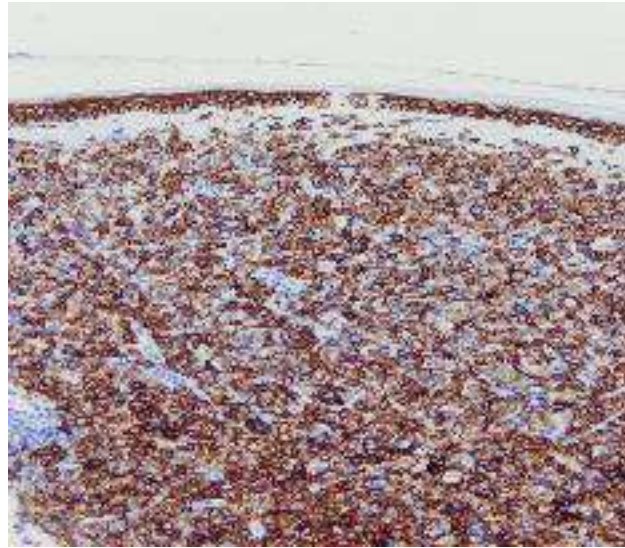


**Figura 4.** Tinción Melan A negativa, de diferenciación melanocítica.

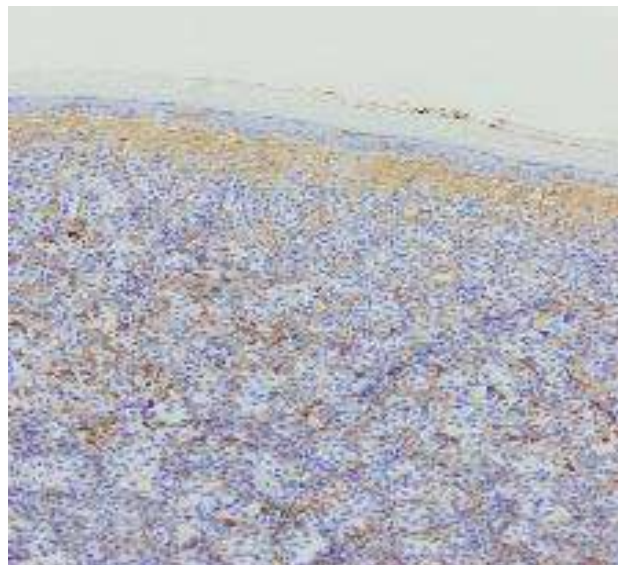


**Figura 5.** CD 45. Marcador linfocitario negativo.

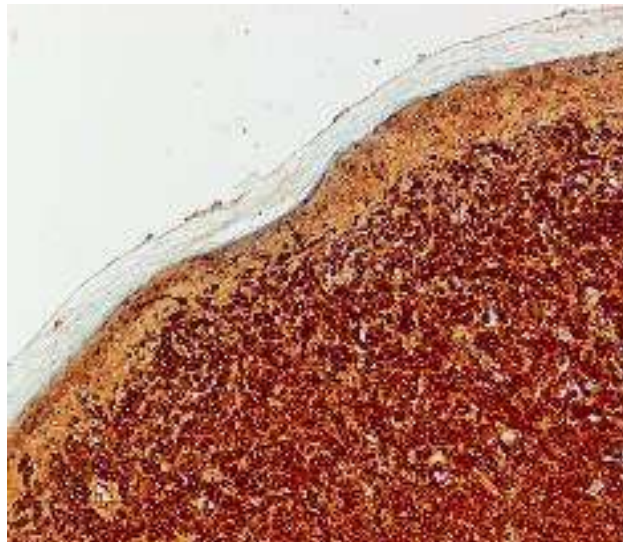




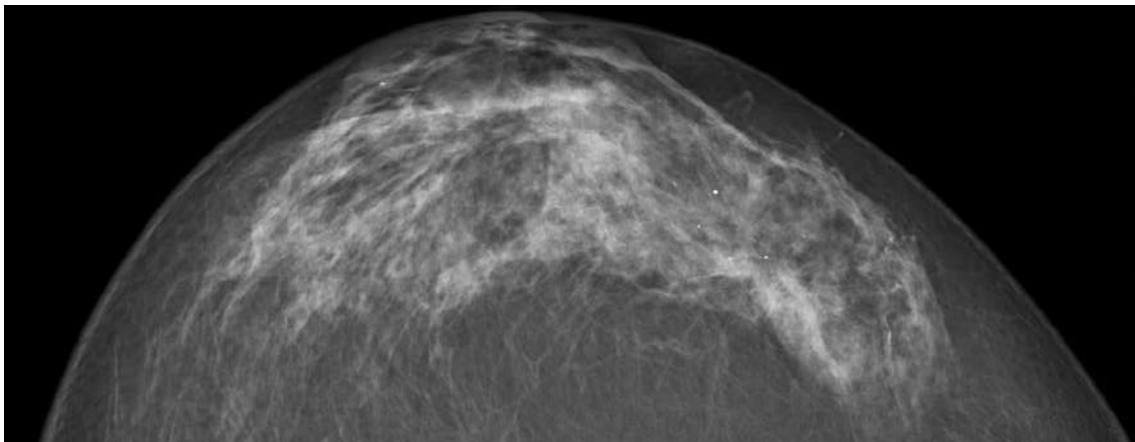
**Figura 6.** CD 138 positivo, en: cc plasmáticas, neg en cc hematopoyéticas y endoteliales.



**Figura 7.** Kappa negativo



**Figura 8.** Lambda monoclonal



**Figura 9.** Microcalcificaciones en CSE MD.

## Casos Clínicos

Placenta mórbidamente adherente asociada a malformaciones congénitas: reporte de caso.

Morbidly adherent placenta associated with congenital malformations. A case report.

Diana Katherine Sandoval-Martinez<sup>1</sup>, Luz Ángela Gutiérrez-Sánchez<sup>2</sup>, Mayra Zulay Jaimes-Sanabria<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Hospital universitario de Santander, Universidad Industrial de Santander. Médica Especialista en patología. Hospital Universitario de Santander/Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander.

<sup>2</sup> Hospital Universitario de Santander, Universidad Industrial de Santander. Médica Especialista en Ginecología y Obstetricia. Médica Especialista en Medicina Materno Fetal. Hospital Universitario de Santander/Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander.

<sup>3</sup> Universidad Industrial de Santander. Estudiante de XII nivel de Medicina. Bucaramanga, Santander, Colombia.

Correspondencia: Diana K. Sandoval. kt\_sandoval@hotmail.com, deppat@uis.edu.co.

### RESUMEN

**Introducción:** Las alteraciones en la placentación son causa importante de morbilidad materna y neonatal y, en ocasiones, de mortalidad. La literatura científica menciona la posible asociación entre acretismo placentario y alteraciones en los parámetros bioquímicos para aneuploidía, sin descripciones de casos en que coincidan estos dos hallazgos.

**Objetivo:** Este es un reporte de caso de una gestante con placenta percreta y producto con trisomía 13

**Reporte de caso:** Gestante de 34 años, gesta 4 cesáreas 2, abortos 1, vivos 2, con embarazo de 20.4 semanas, sin antecedentes de importancia, con hallazgos en ecografía de iii nivel de alteraciones morfológicas en el sistema nervioso central, onfalocele, malformación cardíaca y deformidades en miembros. Con doppler de placenta que evidencia placenta mórbidamente adherida variedad percreta; hallazgos ecográficos confirmados con el estudio anatomopatológico.

**Conclusiones:** La trisomía 13 es una condición genética que debido a las múltiples malformaciones asociadas se considera incompatible con la vida, la placenta mórbidamente adherida se ha asociado con morbimortalidad neonatal y fetal, la no evidencia en la literatura de estas dos condiciones asociadas puede ser debido a la interrupción temprana de las gestaciones en las que se confirma el primer diagnóstico.

**Palabras claves:** Defectos congénitos. Anormalidad Congénita. Placenta acreta. Placenta increta. Placenta percreta. Síndrome de la trisomía 13.

### ABSTRACT

**Background:** Alterations in placentation are an important cause of maternal and neonatal morbidity and, sometimes, deaths. The scientific literature mentions the possible association between placental accreta and



alterations in the biochemical parameters for aneuploidy, without descriptions of cases in which these two findings coincide.

**Objective:** This is a case report of a pregnant woman with placenta percreta and trisomy 13, in which an ultrasound and pathological analysis were made. The use of keywords, in different databases, did not yield information that directly comply with these associations.

**Case report:** A 34-year-old pregnant woman, G4C2A1V2 with a 20.4-week pregnancy, without significant medical records, with findings at III level ultrasound of morphological alterations of the central nervous system, omphalocele, cardiac malformation and limb deformities. Also, with placental Doppler that evidences morbidly adhered placenta variety percreta; ultrasound findings confirmed with the pathological study.

**Conclusion:** The morbidly adhered placenta has been associated with neonatal and fetal mortality, in which some of the identified causes of fetal death are congenital anomalies. This way this case report allows for the first time to describe the association of placental accreta with aneuploidy, type trisomy 13, demonstrated by the morphological alterations of the pathological and karyotype study.

**Keywords:** Congenital Defects. Abnormality, Congenital. Accreta, Placenta. Percreta, Placenta. Increta, Placenta. Trisomy 13 Syndromes.

## INTRODUCCIÓN

La placenta es el órgano encargado de las funciones nutritivas, respiratorias y excretoras del feto durante el embarazo<sup>1</sup>. Las alteraciones en la placentación son causa importante de morbilidad materna y neonatal; en ocasiones, de mortalidad, por lo que debe reconocerse desde el inicio del embarazo<sup>1,2</sup>. La placenta mórbidamente adherida es un término histopatológico que incluye tres categorías según la invasión de las vellosidades placentarias en la pared uterina: de manera superficial-placenta accreta (75%), profundo en el miometrio-placenta increta (18%) o a través de la misma en contacto con la serosa o de las estructuras adyacentes-placenta percreta (7%)<sup>3,4</sup> (Figura 1).

La etiopatogenia de la placenta mórbidamente adherida se ha asociado con anomalías de la decidualización, ya sea por traumatismo<sup>4,5</sup> o un defecto primario de la función trofoblástica<sup>6</sup>. Dentro de los factores de riesgo para la presentación de placenta mórbidamente adherida se encuentran: periodo intergenésico corto en paciente con antecedente de cesárea, placenta previa tabaquismo, multiparidad, fertilización in vitro<sup>2</sup>, útero bicorne, adenomiosis, leiomiomas submucosos, distrofia miotónica<sup>7</sup>, y cualquier factor que pueda causar daño y cicatrización del endometrio (cesárea previas o cirugías uterinas)<sup>5</sup>, edad materna mayor a 35 años, radiación pélvica<sup>2</sup>, los antecedentes de embarazos previos con placentación anormal y aborto espontáneo o inducido<sup>5</sup>. La incidencia mundial de placenta mórbidamente adherida es 3 por 1.000 embarazos<sup>8</sup>, valor que se ha multiplicado por 13,

desde principios de 1990 correlacionado con la creciente tasa de cesáreas<sup>2,9</sup>. En Colombia, la tasa de cesáreas para el año 2018 fue del 44.36 %<sup>10</sup>, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística Colombiano (DANE), y en nuestro centro de tercer nivel de atención, siendo este de referencia, la tasa de cesáreas reportada para el año 2013 fue del 55.7 %<sup>11</sup>, y el número de acretismos placentarios reportados en el Hospital Universitario de Santander entre los años 2014 – 2016 fue de 51 casos<sup>12</sup>.

La trisomía 13, es una alteración cromosómica, con una incidencia de uno de cada 12.000 nacidos vivos y se considera la tercera trisomía más común<sup>13</sup> se debe a una no-disyunción cromosómica durante la meiosis, principalmente en el gameto materno; El fenotipo se caracterizan por presentar lesiones en sistema nervioso central (holoprosencefalia, malformación de Dandy-Walker, microcefalia, mielomenigocele), labio-paladar hendido, aplasia cutis, microftalmia, higroma quístico, cardiopatía congénita, onfalocele, anomalidades urogenitales, polidactilia postaxial, calcáneo prominente y uñas hiperconvexas<sup>14</sup>. Desde los años 90 se ha utilizado durante el primer trimestre la combinación de factores clínicos (edad materna), ecográficos (translucencia nuchal) y marcadores bioquímicos como la proteína A del plasma sanguíneo asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción libre de la gonadotropina coriónica humana (fβhCG) como pruebas para el diagnóstico de aneuploidías con sensibilidad del 85-90% y falsos positivos (FP) del 5%, algunos estudios han demostrado que la placenta previa acompañada de acretismo pueden corresponder a algunos de estos

casos de FP sin que se halla descrito en la literatura la presencia de estos dos hallazgos de manera concomitante<sup>9</sup>. Este es un reporte de caso de una gestante con placenta percreta y producto con trisomía 13, quien refiere deseo de interrupción voluntaria del embarazo, amparado en la legislación colombiana (sentencia C-355 del 2006)<sup>15</sup>.

## REPORTE DE CASO

Gestante de 34 años, embarazos 4, cesáreas 2, abortos 1, nacidos vivos 2, con gestación actual de 20.4 semanas por ecografía de primer trimestre, controles prenatales presentes, con 2 ecografías realizadas antes de semana 10 sin hallazgos relevantes de malformaciones, sin antecedentes maternos de importancia (niega alcoholismo, uso de anticonvulsivantes, alteraciones genéticas familiares), y sin estudios reportados para aneuploidías, ingresa a centro de alta complejidad porque en ecografía de control a la semana 19 detectaron onfalocele. En ecografía de III nivel se evidencia cuerpo calloso disgenésico, fisura labial bilateral y paladar hendido, levocardia, eje cardiaco a 100 grados, comunicación interventricular de 3.1 mm, onfalocele (hígado en su interior) y doppler de placenta con placenta mórbidamente adherida variedad percreta (placenta previa oclusiva total con pérdida de la zona clara a nivel de interfase miometrio-placenta, lagunas placentarias anormales, y segmento extenso que evidencia bulto placentario e interrupción de la pared vesical, con hipervascularización útero-vesical, con puentes de vasos sanguíneos que se extienden desde el miometrio hacia la pared vesical con velocidades pico mayores a 15 cm /seg). Se realiza amniocentesis para realización de cariotipo + fish (Figura 2). Paciente solicita interrupción voluntaria del embarazo-IVE (basado en el riesgo generado por el acretismo placentario al continuar el embarazo constituye peligro para la vida y la salud de la mujer y mal pronóstico fetal, causales para interrupción voluntaria del embarazo contemplado en la sentencia C-355 del 2006<sup>15</sup> de la corte Constitucional Colombiana). Paciente manifiesta paridad satisfecha y posterior a junta médica donde se evaluó riesgo - beneficio en el contexto de paciente sin deseo de nuevos embarazos, la extensión del acretismo a pared vesical en la evaluación ecográfica y los riesgos contemplados ante un manejo médico y quirúrgico conservador, se realiza cesárea más histerectomía. Durante procedimiento quirúrgico se

identifica compromiso placentario que se extiende a serosa vesical requiriendo cistectomía parcial con adecuada evolución y sin complicaciones ulteriores.

El estudio anatomopatológico del útero, la placenta y el cuerpo fetal muestra como resultado un útero grávido con placenta previa percreta en región del segmento con evidencia de músculo vesical adherido a la superficie uterina (Figura 3) y feto de 22 semanas por biometría, con hallazgos de restricción del crecimiento, microcefalia, pabellones auriculares dismórficos, fisura labiopalatina bilateral, onfalocele, disgenesia del cuerpo calloso, comunicación interventricular de 3 mm, lobulación anormal pulmonar izquierda y pie equino varo izquierdo, cariotipo con hallazgos de cromosomopatía de tipo Trisomía 13 (Figura 4).

## DISCUSIÓN

En la placenta mórbidamente adherida se presenta una excesiva invasión del trofoblasto en el miometrio debido a una deficiente decidualización<sup>9</sup>. Adicionalmente la placenta mórbidamente adherida se ha asociado con morbimortalidad neonatal y fetal; donde las causas identificadas se relacionan con ruptura prematura de membranas<sup>16</sup>, anomalías congénitas<sup>16,17</sup>, hemorragia anteparto e infección, que pueden conducir a prematuridad extrema, lesiones neurológicas, gastrointestinales o cardiorrespiratorias<sup>16</sup>.

A nivel histológico en la placenta mórbidamente adherida, además de evidenciarse la anormal decidualización y la invasión trofoblástica excesiva se han descrito deciduitis basal de células plasmáticas<sup>3</sup>, villitis crónica basal, aglutinación de las vellosidades, trombos intervillosos subcoriónicos<sup>5</sup>, alteraciones en la vasculatura, hemorragia retromembranosa con acumulación de hemosiderina<sup>3</sup>, y vellosidades coriónicas que se extienden hacia espacios vasculares miometriales<sup>5</sup>.

Dado que la presentación de placenta mórbidamente adherida se correlaciona con una alta morbilidad y mortalidad materna<sup>18</sup> el tratamiento con mayor frecuencia consiste en histerectomía postcesárea<sup>1,5</sup>, y por la marcada pérdida sanguínea y el consecuente choque hipovolémico es posible que se presente falla multiorgánica y daño a los órganos cercanos como la vejiga, el intestino y los uréteres, siendo frecuente la necesidad de intervenciones como transfusión de hemoderivados, uso de ventilación

mecánica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos<sup>1</sup>.

La ecografía y el doppler son el método de primera línea para el diagnóstico de alteraciones placentarias antes del parto<sup>1,2,8</sup>, con altas tasas de sensibilidad y especificidad; siendo este, más probable en la segunda mitad del embarazo, sin embargo desde el primer trimestre, existen hallazgos ecográficos, como los descritos por Panaiotova et al, quienes posterior a identificación pacientes de alto riesgo para placenta anormalmente adherida (aquellas pacientes con placenta baja e historia de cirugía uterina), se les realizó ecografía 2D y Doppler de inserción placentaria encontrando alteraciones de la cicatriz de cesárea, la cual puede ser no visible, interrupción de la pared de la vejiga, miometrio retroplacentario delgado, espacios lacunares intraplacentarios, hipervascularización retroplacentaria con arterio-trofoblástica irregular<sup>19,20</sup>. En nuestro medio la identificación de acretismo placentario a diferentes edades gestacionales, tiene una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 97 % con LR positivo de 30 y LR negativo de 0.12<sup>12</sup>, otros autores como D'Antonio et al, reportan tasas parecidas en el año 2013 con sensibilidad del ultrasonido ante parto de 90.7% (IC 95 %: 87.2-93.6), y especificidad de 96.9 % (IC 95 %: 96.3-97.5), LR positivo de 11.01 (IC 95 %: 6.1-20.0) y LR negativo de 0.16 (IC 95 %: 0.11-0.23)<sup>21</sup>pero en casos difíciles donde no es posible evaluar claramente la extensión o la placenta se encuentre posterior, se puede utilizar la resonancia magnética<sup>22</sup>. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se basa en análisis histopatológico de la placenta después de la histerectomía<sup>1</sup>.

La presentación clínica de la trisomía 13 es variada y pueden hallarse múltiples malformaciones en diferentes órganos (restricción del crecimiento intrauterino, anomalías del sistema nervioso central, malformaciones faciales, anomalías de las estructuras de la línea media facial y encefálica, anomalías de las extremidades, malformaciones cardíacas, pulmonares, hepáticas, renales y pancreáticas)<sup>13</sup>, dichos hallazgos son observados por ecografía y la confirmación se hace a través de la realización de cariotipo por amniocentesis o los estudios realizados al producto posterior al nacimiento. En el presente caso la evaluación del embarazo, se inició por la evidencia de malformación congénita que en la ecografía de tercer nivel evidenció hallazgos múltiples en otros sistemas además de reconocerse el hallazgo

del acretismo placentario, esas dos condiciones suponían numerosos riesgos maternos fetales por lo que se realizó IVE

El uso de palabras clave, en diferentes bases de datos, hasta junio del 2020, no arrojó información que coincida con estos dos hallazgos de placenta mórbidamente adherente y trisomía 13, por lo que se desconoce la incidencia real de la coincidencia de estas dos entidades.

## CONCLUSIÓN

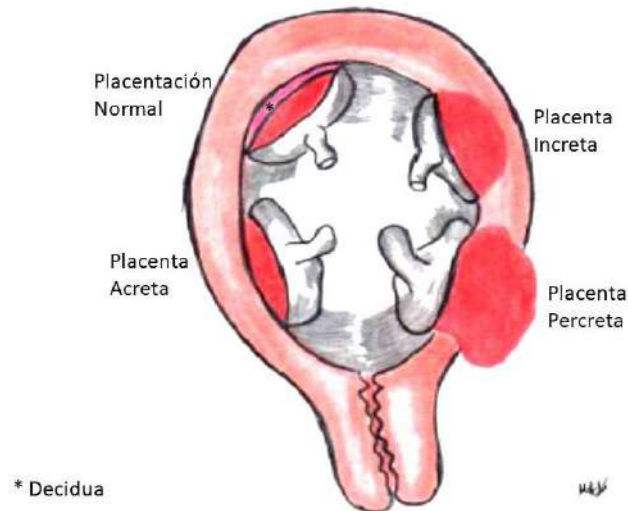
la trisomía 13 es una condición genética que debido a las múltiples malformaciones asociadas se considera incompatible con la vida, la placenta mórbidamente adherida se ha asociado con morbimortalidad neonatal y fetal en relación complicaciones por el sangrado materno que puede conducir a lesión hipóxico isquémica, prematuridad, procesos infecciosos entre otros, la no evidencia en la literatura de estas dos condiciones asociadas puede ser debido a la interrupción temprana de las gestaciones en las que se confirma el primer diagnóstico, en el presente caso no hubo un adecuado tamizaje en semana 11-14 por la realización de ecografías antes de la semana 10 que no observaron malformaciones, la detección de anomalías fue más tardía (semana 19) y demostró, además, la presencia de placenta percreta que, de dejarse evolucionar, podría haber causado complicaciones maternas mayores. Es por eso que el diagnóstico prenatal de estas dos condiciones es fundamental y se debe pensar en pacientes con factores de riesgo, para ofrecerle a la materna el enfoque y manejo más adecuado en cualquiera de los dos entidades de manera independiente.

## REFERENCIAS

1. Valentini A, Gui B, Ninivaggi V, Miccò M, Giuliani M, Russo L, et al. The morbidly adherent placenta: when and what association of signs can improve MRI diagnosis? Our experience. *Diagn Interv Radio*. 2017; 23(3):180-186. doi: 10.5152/dir.2017.16275
2. Belfort MA, Shamsirsaz AA, Fox KA. The Diagnosis and Management of Morbidly Adherent Placenta. *Semin Perinatol*. 2018;42 (1):49-58. doi: 10.1053/j.semperi.2017.11.009.
3. Ernst LM, Linn RL, Minturn L, Miller ES. Placental Pathologic Associations With Morbidly Adherent Placenta: Potential Insights Into Pathogenesis.

- Pediatr Dev Pathol. 2017;20(5):387–393. doi: 10.1177/1093526617698600.
4. Goh WA, Zalud I. Placenta Accreta: Diagnosis, Management and the Molecular Biology of the Morbidly Adherent Placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1795–800. doi: 10.3109/14767058.2015.1064103.
  5. Costa da Cunha E, Popek E. Abnormalities of Placenta Implantation. *APMIS.* 2018; 126 (7):613–620. doi: 10.1111/apm.12831.
  6. D'Antonio F, Palacios-Jaraquemada J, Lim PS, Forlani F, Lanzone A, Timor-Tritsch I, Cali G. Counseling in Fetal Medicine: Evidence-Based Answers to Clinical Questions on Morbidly Adherent Placenta. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2016; 47(3):290–301. doi: 10.1002/uog.14950.
  7. Jauniaux E, Collins SL, Jurkovic D, Burton GJ. Accreta Placentation: A Systematic Review of Prenatal Ultrasound Imaging and Grading of Villous Invasiveness. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215 (6): 712–721. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.044.
  8. Knight JC, Lehnert S, Shanks AL, Atasi L, Delaney LR, Marine MB, et al. A Comprehensive Severity Score for the Morbidly Adherent Placenta: Combining Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr Radiol.* 2018;48 (13):1945-1954. doi: 10.1007/s00247-018-4235-4.
  9. Barış B, Hatice A, Sibel D, Sermet S, Deniz Ş, Güneş B, et al. Relationship Between First Trimester Aneuploidy Screening Test Serum Analytes and Placenta Accreta. *J Matern Neonatal Med.* 2018; 31(1):59–62. doi: 10.1080/14767058.2016.1275546
  10. Nacimientos. *Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).* 2018. Hallado en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2018>. Acceso el 14 de junio de 2020
  11. Pradilla CA, Pererira DRG, Díaz-Martínez LA. A Check List to Reduce Misuse of Primary Cesarean Sections in Women with a Single Fetus in Cephalic Position. *Health.* 2017; 9: 1251-1263. doi: 10.4236/health.2017.
  12. Rangel-Carvajal WF, Gutiérrez-Sánchez LA, Díaz-Martínez LA. Exactitud de los hallazgos ecográficos 2D más ecografía Doppler para el diagnóstico de acretismo placentario clínico en gestantes con factores de riesgo. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* [Internet]. 2018; 69(3):169-178. doi: <https://doi.org/10.18597/rcog.3045>
  13. Levy PA, Marion R. Trisomies. *Pediatr Rev.* 2018; 39(2):104–106. doi: 10.1542/pir.2016-0198.
  14. Cammarata-Scalisi F, Araque D, Ramírez R, Guaran L, Da Silva G. Trisomy 13 Mosaicism. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019; 76(5): 246-250. doi: 10.24875/BMHIM.19000003.
  15. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia C-355-06. 2006. Hallado en: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2006/c-355-06.htm>. Acceso el 15 de junio de 2020.
  16. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, Ford JB. Maternal and Neonatal Outcomes Following Abnormally Invasive Placenta: A Population-Based Record Linkage Study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(11): 1373–1381. doi: 10.1111/aogs.13201.
  17. Okido MA, Berezowski AT, Marques SR, Duarte G, Cavalli R, Marcolin AC. Limb Body Wall Complex Associated with Placenta Accreta: A Mere Coincidence or a Sign of an Etiopathogenic Link?. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017; 39:142–146. doi: 10.1055/s-0037-1598607
  18. Lau TK, Leung TY. Prenatal Diagnosis of Morbidly Adherent Placenta. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(2):107–9. doi: 10.1016/j.ijoa.2010.11.005.
  19. Panaiotova J, Tokunaka M, Krajewska K, Zosmer N, Nicolaides KH. Screening for Morbidly Adherent Placenta in Early Pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(1): 101-106. doi: 10.1002/uog.20104
  20. Chantraine F, Collins SL. Prenatal Ultrasound Imaging for Placenta Accreta Spectrum (PAS): a Practical Guide. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2019; 8: 86-93. doi: 10.1007/s13669-019-00267-8
  21. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal Identification of Invasive Placentation Using ultrasound: Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42 (5):509-517. doi:10.1002/uog.13194
  22. Abuhamad A. Morbidly Adherent Placenta. *Semin Perinatol.* 2013; 37(5):359–364. doi: 10.1053/j.semperi.2013.06.014.

## FIGURAS

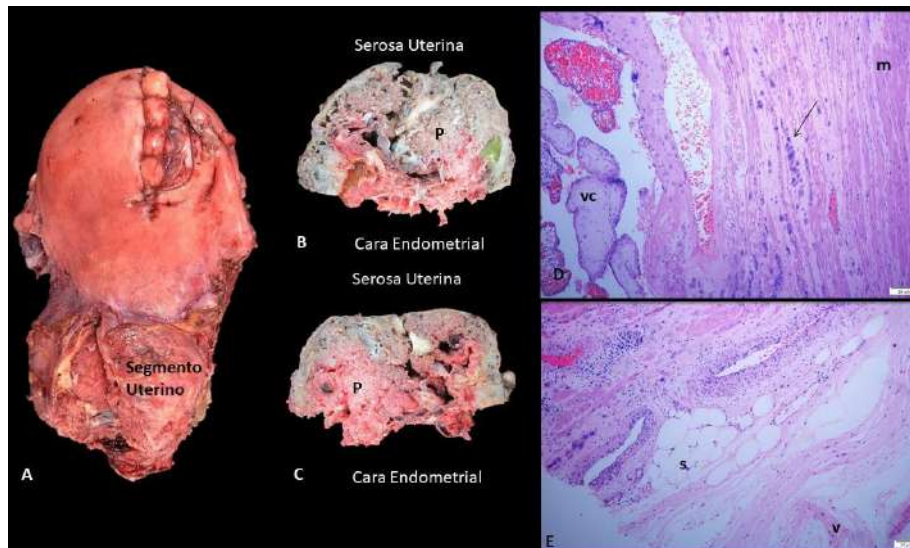


**Figura 1.** Diagrama de Placenta Morbidamente adherente, adaptado referencia 1. Placenta acreta: anormal implantación de vellosidades coriónicas sobre el miometrio superficial, sin decidua interpuesta. Placenta increta: las vellosidades coriónicas penetran en el miometrio hasta la serosa uterina, sin traspasarla. Placenta percreta: las vellosidades atraviesan a través de la serosa e invaden los tejidos circundantes, con mayor frecuencia la vejiga.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Hallazgos Ultrasonográficos. La letras A, B y C muestran las alteraciones fetales a nivel del sistema nervioso central (Cuerpo calloso hipoplásico), malformación cardíaca (comunicación interventricular) y el defecto de línea media abdominal (Onfalocelo con herniación del hígado). La letra D corresponde al doppler color del útero en el que se observa placenta percreta.

Figura 3



**Figura 3.** Hallazgos anatómicos del Útero. Letra A- Cara Anterior del Cuerpo uterino, en la porción del fondo se reconoce sitio quirúrgico de cesárea corporal, el segmento uterino se reconoce engrosado con irregularidad en la serosa. Letras B y C - muestra cortes seriados a nivel del segmento en donde se observa inserción placentaria (P) baja con compromiso de la pared uterina con compromiso del músculo y la serosa uterina. Letra D- Corte histológico de la región del segmento con ausencia de la decidua basal con vellosidades coriales (vc) en contacto directo con el miometrio (m) y presencia de células de trofoblasto intermedio (flecha) en medio de las fibras del músculo liso. Letra E- Células de Trofoblasto intermedio (Flecha) en contacto directo con la serosa uterina (s) y se pueden observar fibras de músculo de la pared vesical (v).

Figura 4



**Figura 4.** Hallazgos Anatomopatológicos del Cuerpo Fetal.

La letra A muestra se trata de un feto de sexo masculino con malformaciones craneofaciales fisura labio alveolo palatina bilateral, fisuras horizontales con epicanto bilateral, pliegue nuchal prominente (ver imagen en recuadro en la porción superior de la foto), pabellones auriculares de implantación baja (ver línea entre canto externo y occipucio), además de observarse en las extremidades inferiores, pie equino varo izquierdo, talos prominentes bilaterales. La letra B. se reconoce las cavidades torácica y abdominal en la apertura, se reconoce desplazamiento del ápex cardiaco (marcado con la flecha) con prominencia de las cavidades derechas y se aprecia además el onfalocele donde se reconoce protrusión de parte del hígado. Letra C y D cortes coronales del encéfalo donde se observa presencia de disgenesia del cuerpo calloso que esta presente en los cortes frontales (marcado con flecha roja en la letra C) y ausente en los cortes posteriores (letra D flecha roja muestra su ausencia)

## Artículos de Revisión

Resultados maternos y perinatales de los embarazos obtenidos por técnicas de reproducción asistida. Revisión de la literatura.

Perinatal and maternal outcomes following assisted reproductive technology. A literature review.

José Moreno Sepúlveda<sup>1,2</sup>, Lucio Ratto<sup>3,4</sup>.

---

<sup>1</sup> Clínica de la Mujer Medicina Reproductiva, Viña del Mar, Chile

<sup>2</sup> Departamento de Ginecología, Universitat Autònoma de Barcelona, España

<sup>3</sup> Departamento de Tocoginecología, Universidad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: José Moreno – Sepulveda, jmorenos@gmail.com

### PRECISE

Las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad se asocian a resultados maternos y perinatales adversos en comparación con embarazos espontáneos

### RESUMEN

La utilización de técnicas de reproducción asistida (TRA) ha aumentado en todo el mundo, incluyendo procedimientos como la donación de gametos, la subrogación y el diagnóstico genético preimplantacional. Creciente evidencia confirma que los embarazos de pacientes sometidas a estos tratamientos tienen un mayor riesgo de complicaciones perinatales. No queda claro si la causa de estos hallazgos se debe a la infertilidad subyacente o los tratamientos en sí. Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia actual acerca de los efectos sobre los resultados maternos y perinatales tanto de los diferentes procedimientos propios de la fecundación in vitro como de algunos tipos de TRA especiales.

**Palabras claves:** Técnicas de reproducción asistida, resultados perinatales, bajo peso al nacer, parto prematuro.

### ABSTRACT

The use of assisted reproduction techniques (ART) has increased worldwide, including procedures such as gamete donation, subrogation and preimplantation genetic diagnosis. Growing evidence confirms that pregnancies following these treatments have an increased risk of adverse perinatal outcomes. It is not clear whether the cause of these findings is due to the underlying infertility or the treatments themselves. This review aims to summarize the current evidence regarding the effects of both the different ART procedures and some special types of ART on maternal and perinatal outcomes.

**Keywords:** Assisted reproductive technology, low birth weight, perinatal outcomes, preterm birth.

---



## INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años, el principal objetivo de las técnicas de reproducción asistida (TRA) ha sido desarrollar estrategias para maximizar su eficacia, medida a través de la tasa de nacidos vivos<sup>1</sup>. Sin embargo, a medida que se alcanzan resultados cada vez mejores con respecto a este indicador, surge la necesidad de enfocar los esfuerzos en otros aspectos como la seguridad y los costos. Los parámetros propuestos para evaluar la seguridad de una intervención son sus complicaciones, y en el caso de la fecundación in vitro (FIV), una de las más estudiadas es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Aunque el SHO es una complicación potencialmente grave, el desarrollo de nuevas estrategias para mitigar este riesgo ha tenido éxito, como gatillar la ovulación con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en vez de gonadotropina coriónica humana<sup>2</sup>.

Otras complicaciones asociadas a la FIV son los resultados maternos y perinatales adversos; y sólo durante la última década se han comenzado a dilucidar los efectos de las TRA sobre ellos, gracias a la publicación de estudios enfocados en esta variable de seguridad<sup>3</sup>.

Los primeros reportes demostraron un mayor riesgo de resultados perinatales adversos en pacientes sometidas a FIV, en comparación con embarazos espontáneos<sup>4</sup>. Una de las posibles explicaciones fue la alta tasa de embarazos múltiples observada en gestaciones obtenidas por FIV, condición relacionada a gran morbilidad perinatal, incluyendo un riesgo seis veces mayor de prematuridad<sup>5</sup>. En el año 2013 un 41,1% de los embarazos obtenidos por TRA en Estados Unidos correspondieron a embarazos múltiples, en comparación con sólo el 3,5% de los nacidos en la población general<sup>6</sup>. Sin embargo, posteriormente se evidenció que el riesgo de resultados perinatales adversos tras la FIV no se explicaría sólo por la incidencia elevada de embarazos gemelares. Diversos estudios revelaron que los embarazos únicos obtenidos por FIV también presentaban una elevada morbilidad obstétrica, incluyendo el parto prematuro (PP) y bajo peso al nacer (BPN)<sup>7</sup>. Las características de los pacientes, incluida la causa de infertilidad<sup>8</sup>, factores de riesgo preconcepcionales<sup>9</sup> y efectos propios de la FIV sobre la placenta y el embrión<sup>10</sup>, podrían asociarse con éstos resultados.

Algunos procedimientos propios de la FIV podrían influir directamente sobre estos resultados<sup>10</sup>, como por ejemplo la estimulación ovárica controlada (EOC), la inyección intracitoplasmática de espermia (ICSI), el cultivo embrionario, la vitrificación embrionaria, la transferencia diferida y la biopsia embrionaria para diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Además, recientes estudios han puesto su atención sobre diferentes tipos de TRA de alta complejidad que han aparecido durante las últimas décadas, incluyendo la donación de ovocitos, espermios y embriones; y la gestación subrogada. Estas técnicas podrían asociarse a peores resultados maternos y perinatales<sup>7</sup>.

El objetivo de la presente revisión es proporcionar una síntesis de la evidencia disponible acerca de los efectos sobre los resultados maternos y perinatales tanto de los diferentes procedimientos propios de la FIV como de algunos tipos de TRA de alta complejidad.

## PROCEDIMIENTOS PROPIOS DE LA FIV

### *Estimulación ovárica controlada*

La EOC es utilizada habitualmente en la FIV para aumentar la eficacia, justificándose su uso rutinario sobre el hecho de que se necesitan 3.5 ciclos de FIV no estimulados para lograr la misma tasa de nacimientos vivos que un ciclo estimulado<sup>11</sup>.

Distintos estudios se han enfocado en los posibles efectos deletéreos de la EOC sobre los resultados perinatales. Un metaanálisis reciente reportó que la EOC se asoció con un mayor riesgo de PP, con un riesgo relativo (RR) de 1.27, intervalo de confianza (IC) del 95% de 1.03–1.58; y BPN (RR 1.95, IC 95% 1.03–3.67) en comparación con la FIV con ciclo natural<sup>12</sup>. Se postula que los niveles supra fisiológicos de estradiol, producidos por las cohortes ovocitarias que se desarrollan a partir de la EOC, afectarían los procesos de decidualización y placentación en ciclos de FIV en fresco<sup>13</sup>; lo cual determinaría resultados obstétricos adversos, como el PP BPN y preeclampsia<sup>14,15</sup>. Un estudio de cohortes evaluó la asociación entre el número de ovocitos obtenidos y riesgos perinatales como el PP y BPN, encontrando un aumento del riesgo en el grupo de pacientes con más de 20 de ovocitos recuperados en comparación con la respuesta normal, definida como 10 a 15 ovocitos recuperados<sup>16</sup>. Estudios posteriores han demostrado que los niveles suprafisiológicos de estradiol

alcanzados a partir de la EOC aumentan también el riesgo de PP y BPN en embarazos obtenidos a partir de ciclos con transferencia diferida; concluyendo que su efecto va más allá del endometrio, pudiendo afectar directamente a la cohorte ovocitaria<sup>17,18</sup>.

### ***Inyección intracitoplasmática de espermia (icsi)***

Uno de los primeros estudios de cohorte retrospectivo que comparó los resultados perinatales en nacimientos únicos obtenidos por ICSI no encontró diferencias significativas en cuanto a PP (odds ratio (OR) 1.17, IC 95% 0.95–1.46) y BPN (OR 1.14, IC 95% 0.91–1.44) comparado con concepciones naturales<sup>19</sup>, lo cual fue confirmado posteriormente con una gran cohorte de niños nacidos por ICSI. Si bien no se observaron diferencias en embarazos únicos obtenidos por ICSI versus embarazos espontáneos en cuanto a BPN; si se reportó un menor riesgo al comparar embarazos espontáneos versus ICSI con espermios obtenidos por recuperación espermática testicular (OR 0.58, IC del 95% 0,44–0,77)<sup>20</sup>. Un reciente estudio de cohorte retrospectivo de 141030 pacientes estadounidenses reportó tasas más elevadas de defectos congénitos en embarazos obtenidos por ICSI en comparación con la FIV convencional (3.0% versus 2.5% respectivamente; OR 1.2, IC 95% 1.2–1.3)<sup>21</sup>. Tomando en cuenta esos resultados, y que aproximadamente la mitad de las ICSI se realizaron en parejas infértiles sin factor masculino; los autores advierten que la ICSI podría estar siendo indicada en exceso<sup>21</sup>.

### ***Cultivo extendido y transferencia de blastocistos***

Durante la última década se ha producido en todo el mundo un aumento exponencial de los ciclos con transferencia embrionaria en etapa de blastocisto, en desmedro de la transferencia de embriones en etapa de clivaje<sup>22</sup>. Las primeras revisiones sistemáticas y metanálisis reportaron que la transferencia de blastocistos se asoció con un mayor riesgo de PP comparado con la transferencia en etapa de clivaje; sin embargo, destacaron que este efecto sólo se observa al comparar transferencias embrionarias en fresco; y que otras variables confusoras, como el número de embriones transferidos, podrían afectar los resultados de forma importante<sup>23,24</sup>. La transferencia de blastocistos se ha asociado además con un riesgo mayor de nacidos grandes para la edad gestacional, a la vez que la transferencia en etapa de clivaje con

un riesgo mayor de nacidos pequeños para la edad gestacional<sup>23</sup>.

Recientes publicaciones basadas en grandes cohortes retrospectivas han realizado seguimientos intentando aislar el factor criopreservación, reportando que luego de transferir blastocistos en fresco, no existen diferencias en cuanto al riesgo de PP (RR 1.00, IC 99.5% 0.79–1.25), BPN (RR 0.92, IC 99.5% 0.73–1.16) y malformaciones congénitas (RR 1.16, IC 99.5% 0.90–1.49) comparado con la transferencia en etapa de clivaje<sup>25</sup>; lo que contrasta con otro estudio que sí observó un mayor riesgo de PP (OR 1.33, IC 95% 1.09–1.62) luego de transferir blastocistos vitrificados; concluyendo que factores asociados a la criopreservación tendrían un mayor efecto sobre los resultados perinatales que el cultivo extendido a blastocisto<sup>26</sup>. Distintos cambios epigenéticos inducidos por la criopreservación podrían afectar al embrión y con ello los resultados perinatales<sup>27</sup>.

### ***Vitrificación embrionaria***

Los primeros protocolos de criopreservación utilizaron la congelación lenta de embriones en etapa de clivaje. Posteriormente, la introducción de medios de cultivo más complejos permitió la generación de embriones de mejor calidad, extendiendo el cultivo hasta la etapa de blastocisto, lo cual junto al desarrollo de técnicas de vitrificación, han determinado que actualmente la técnica de criopreservación más utilizada sea la vitrificación de blastocistos<sup>28</sup>.

Inicialmente existió preocupación con respecto a la seguridad de la vitrificación, debido a las altas concentraciones de crioprotectores potencialmente tóxicas requeridas y la exposición de los embriones a contaminantes ambientales<sup>29</sup>; sin embargo surgieron nuevos métodos de vitrificación más seguros. Estudios retrospectivos previos han reportado que los embarazos a partir de FIV con congelación lenta versus vitrificación no presentan diferencias en cuanto a la incidencia de PP, mortalidad perinatal, SHE, diabetes, placenta previa y desprendimiento placentario<sup>30</sup>, ni tampoco un efecto sobre el peso al nacer<sup>31</sup>. Estos hallazgos fueron confirmados recientemente por un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de 3199 nacidos únicos, reportando que la vitrificación no se asoció con un mayor riesgo de resultados adversos en comparación con la congelación lenta, incluyendo PP, BPN y macrosomía<sup>32</sup>. En este estudio se controlaron variables

confusoras importantes, como el sexo masculino, puesto que el posible efecto de la criopreservación sobre el peso al nacer podría ser potencialmente específico en el sexo masculino<sup>33</sup>. Considerando su superioridad en cuanto a las tasas de nacidos vivos y la no inferioridad en los resultados perinatales, la transición desde la congelación lenta a la vitrificación de embriones resulta tranquilizadora.

### **Transferencia diferida**

Una reciente revisión sistemática y metanálisis reportó que embarazos únicos obtenidos por transferencia diferida presentaron un menor riesgo de PP (RR 0.90; IC 95% 0.84–0.97) y BPN (RR 0.72; IC 95% 0.67–0.77) comparado con la transferencia de embriones en fresco; sin embargo presentaron un mayor riesgo de síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) (RR 1.29; IC 95% 1.07–1.56) y nacidos grandes para la edad gestacional (RR 1.54; IC 95% 1.48–1.61)<sup>34</sup>. Un metanálisis de ensayos clínicos randomizados confirmó un riesgo mayor de preeclampsia (RR 1.79; IC 95% 1.03–3.09) luego de la transferencia diferida; no obstante, no reportó diferencias en cuanto al PP<sup>35</sup>.

Nuevos ensayos clínicos randomizados han buscado identificar estos riesgos en diferentes poblaciones de pacientes sometidas a FIV con transferencia diferida versus transferencia en fresco, reportándose un mayor riesgo de preeclampsia y nacidos grandes para la edad gestacional con transferencia diferida tanto en pacientes normo ovulatorias<sup>36</sup> como en anovulatorias<sup>37</sup>, grupo asociado a una hiperrespuesta a la EOC.

Los malos resultados observados tras la transferencia en fresco podrían explicarse por los efectos de la EOC explicados más arriba; mientras que los asociados a la transferencia diferida se atribuyen a factores inducidos por la criopreservación y la preparación endometrial artificial sobre la placentación, probablemente por mecanismos epigenéticos y hormonales<sup>38</sup>.

### **Biopsia embrionaria y diagnóstico genético preimplantacional**

El uso del DGP ha aumentado sostenidamente, principalmente debido a la reducción en el riesgo de abortos y embarazos con aneuploidías, reducción del tiempo necesario para conseguir un nacido vivo, y permitir que parejas portadoras de patologías asociadas a la mutación de un solo gen tengan un hijo

no afectado<sup>39</sup>. A pesar de estas ventajas, recientes estudios se han enfocado en determinar los riesgos potenciales de realizar una biopsia embrionaria de trofoectodermo en etapa de clivaje o blastocisto sobre los resultados perinatales. Un estudio de cohorte retrospectiva no encontró diferencias en cuanto al riesgo de PP (OR 0.66, IC 95% 0.45–0.98) o BPN (OR 0.58, IC 95%: 0.38–0.88) en embarazos obtenidos por FIV con DGP comparado con FIV sin DGP<sup>40</sup>; lo cual fue confirmado en un estudio posterior<sup>39</sup>, el cual sin embargo reportó un riesgo elevado de preeclampsia (OR 3.02, IC 95% 1.10–8.29) en el grupo de FIV con biopsia de trofoectodermo. La remoción de células del trofoectodermo, que están destinadas a formar la placenta, podría estar relacionada con un desarrollo placentario anormal y la aparición de preeclampsia, elemento que debe ser explorado en futuros estudios.

## **TRA ESPECIALES DE ALTA COMPLEJIDAD**

### **Donación de ovocitos**

La donación de ovocitos (DO) es una alternativa de tratamiento en mujeres de edad avanzada o con baja reserva ovárica, reportándose elevadas tasas de éxito<sup>41</sup>. En los últimos años, se ha observado un aumento en el número de ciclos de DO realizados en todo el mundo, alcanzando un 15,4% del total de ciclos en Latinoamérica en 2016<sup>42</sup> y un 7,2% de los ciclos en Europa en 2014, destacando España con un 27,9%<sup>43</sup>.

Los embarazos obtenidos por DO se han asociado con un mayor riesgo de resultados maternos y perinatales adversos en comparación con embarazos espontáneos<sup>44</sup>. Una reciente revisión sistemática y metanálisis reportó que los embarazos obtenidos por DO presentan un riesgo mayor de SHE (OR 2.63, IC 95% 2.17–3.18), preeclampsia (OR 2.64, IC 95% 2.29–3.04), preeclampsia severa (OR 3.22, IC 95% 2.30–4.49), PP (OR 1.57, IC 95% 1.33–1.86) y BPN (OR 1.25, IC 95% 1.20–1.30) comparado con los embarazos obtenidos por FIV autóloga<sup>45</sup>. El mayor riesgo de trastornos hipertensivos podría estar asociado a factores como la edad materna avanzada y una mayor prevalencia de patologías médicas, a la vez que a defectos en la placentación inducidos por la preparación endometrial artificial y una eventual incompatibilidad inmunológica a antígenos derivados del feto<sup>46</sup>.

### **Donación de espermios**

La evidencia en relación a este aspecto es antigua y escasa, observándose un mayor riesgo de SHE con semen donado<sup>47</sup>. Se postula la hipótesis de que exponerse al semen paterno antes de la concepción tendría un efecto protector, mientras que el uso de semen donado posterior a un embarazo con semen paterno podría aumentar el riesgo de preeclampsia a través de un mecanismo inmune similar a la donación de ovocitos.

Un reciente metanálisis de estudios observacionales mostró que los nacidos a través de semen donado no presentaron mayor riesgo de PP, BPN o malformaciones congénitas versus nacidos de embarazos espontáneos<sup>48</sup>.

### **Donación de embriones**

El alza de los ciclos de FIV ha generado un mayor número de embriones criopreservados residuales, aumentando los ciclos con donación embrionaria. No obstante, se conoce poco sobre los resultados de estos embarazos. Un estudio retrospectivo estadounidense de 6773 ciclos de embriodonación, reportó que del total de nacidos vivos, 1,482 (76.8%) fueron de término y peso adecuado, acorde con lo reportado en FIV convencional<sup>49</sup>. Es difícil concluir el riesgo obstétrico de la embriodonación pues existen muchas variables confusoras como las comorbilidades de la receptora, intentos de FIV fallidos, tiempo de infertilidad y el que en su mayoría los embriones donados son congelados.

### **Gestación subrogada**

La gestación subrogada consiste en realizar una FIV utilizando los gametos de los padres, donantes o ambos, y que luego se transfieren a otra receptora gestacional<sup>50</sup>. En los últimos años se ha observado un aumento en los ciclos de subrogación en ciertas regiones del mundo debido la legalización de la subrogación en ciertos países y al turismo de subrogación asociado. Un estudio realizado en algunos estados de EEUU, donde la subrogación comercial está permitida, reportó que los ciclos de subrogación se cuadruplicaron entre 1999 a 2013, incluyéndose entre las causas más frecuentes: ciclos previos de FIV fallidos, parejas masculinas del mismo sexo, edad materna avanzada y patologías médicas que hacen que el embarazo sea inseguro<sup>51</sup>.

Sin embargo, la evidencia disponible en relación a los resultados perinatales es limitada y contradictoria.

Una revisión sistemática de 2016 mostró tasas similares de SHE, PP y defectos congénitos al comparar gestaciones subrogadas con FIV autóloga<sup>52</sup>, en concordancia con estudio posterior, que utilizando una gran base de datos del Reino Unido tampoco reportó diferencias significativas en cuanto al riesgo de PP o anomalías congénitas<sup>53</sup>. Contrariamente, un estudio anterior reportó que las pacientes sometidas a gestación subrogada presentaron un riesgo menor de metrorragia del tercer trimestre, hipertensión inducida por el embarazo y tener un recién nacido BPN<sup>54</sup>.

Sin embargo, al comparar los embarazos obtenidos por gestación subrogada con sus propias concepciones espontáneas previas, un estudio demostró un mayor riesgo de resultados adversos, incluyendo una mayor tasa de gemelos, PP, BPN, diabetes gestacional, SHE y hemorragia posparto<sup>55</sup>. Adicionalmente, un reciente estudio holandés reportó que la incidencia de SHE en las gestaciones subrogadas fue del 20,6%, el doble de lo esperado<sup>56</sup>.

El impacto de la FIV en estos riesgos es incierto, sin embargo es importante destacar que los ciclos de gestación subrogada se asocian con otros factores que pueden influir sobre los resultados perinatales adversos, incluyendo una mayor proporción transferencia de embriones congelados, ovocitos de donantes, biopsia de trofoectodermo para diagnóstico genético preimplantacional y transferencia de 2 embriones en comparación con ciclos autólogos de FIV<sup>57</sup>. Futuros estudios deben contar con un mayor número de pacientes y ajuste de variables confusoras.

### **CONCLUSIONES**

Las pacientes con embarazos obtenidos por FIV, autóloga o con donación de gametos, deben estar claramente informadas del mayor riesgo de complicaciones asociadas, y que éste aumento del riesgo materno y perinatal es independiente del embarazo múltiple.

Se requiere de un cuidadoso control preconcepcional a fin de poder optimizar el estado de salud de los pacientes que se someten a FIV, identificando y tratando aquellos trastornos modificables. Además, se debe hacer un esfuerzo para optimizar la seguridad de la FIV en sus distintas fases; controlando aspectos cruciales como la EOC, prevención del SHO o transferencia de un embrión único, a fin de prevenir y reducir las complicaciones. Finalmente, se requieren estudios prospectivos con

grandes cohortes y ensayos clínicos randomizados que permitan aclarar la contribución de cada factor sobre los resultados maternos y perinatales.

## REFERENCIAS

- Barnhart KT. Live birth is the correct outcome for clinical trials evaluating therapy for the infertile couple. *Fertil Steril.* 2014;101:1205–8.
- Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011;26:2593-7.
- Barnhart KT. Assisted reproductive technologies and perinatal morbidity: interrogating the association. *Fertil Steril.* 2013;99:299–302.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004 Jan 31;328(7434):261.
- Chambers GM, Ledger W. The economic implications of multiple pregnancy following ART. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:254-61.
- Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Warner L, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance-United States, 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2015;64:1–25.
- Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):76.
- Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28:125–37.
- Palomba S, Santagni S, Gibbins K, La Sala GB, Silver RM. Pregnancy complications in spontaneous and assisted conceptions of women with infertility and subfertility factors. A comprehensive review. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(5):612-628.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19:87–104.
- Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP, Seed PT, Khalaf Y. Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: Analysis of over two decades of a nationwide data. *Hum Reprod* 2016;31:2261-7.
- Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK. Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2018;36:94-101.
- Pereira N, Reichman DE, Goldschlag DE, Lekovich JP, Rosenwaks Z. Impact of elevated peak serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation on the birthweight of term singletons from fresh IVF-ET cycles. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:527–32.
- Farhi J, Ben-Haroush A, Andrawus N, Pinkas H, Sapir O, Fisch B, et al. High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reprod Biomed.* 2010;21:331–7.
- Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2012;97:1374–9.
- Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, Khalaf Y. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: An analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod* 2015;30:1473-80.
- Duan CC, Li C, He YC, Xu JJ, Shi CY, Hu HT, Su YF, Chen L, Tan YJ, Liu ZW, Sheng JZ, Fraser WD, Wu YT, Huang HF. Oocyte exposure to supraphysiological estradiol during ovarian stimulation increased the risk of adverse perinatal outcomes after frozen-thawed embryo transfer: a retrospective cohort study. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;4:1-11.
- Cai J, Liu L, Xu Y, Liu Z, Jiang X, Li P, et al. Estradiol level in ovarian stimulation cycles affects the birth weight of neonatal conceived through subsequent frozen-thawed cycles: A retrospective study. *BJOG* 2019;126:711-18.
- Ombelet W, Peeraer K, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Martens G, et al. Perinatal outcome of ICSI pregnancies compared with a matched group of natural conception pregnancies in

- flanders (Belgium): A cohort study. *Reprod Biomed Online* 2005;11:244-53.
20. Fedder J, Loft A, Parner ET, Rasmussen S, Pinborg A. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: A controlled national cohort study. *Hum Reprod* 2013;28:230-40.
  21. Xiong X, Dickey RP, Buekens P, Shaffer JG, Pridjian G. Use of intracytoplasmic sperm injection and birth outcomes in women conceiving through in vitro fertilization. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017;31:108-15.
  22. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? *Reprod Biomed Online* 2016;32:142-6.
  23. Wang X, Du M, Guan Y, Wang B, Zhang J, Liu Z. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 May 4;15(1):36.
  24. Alviggi C, Conforti A, Carbone IF, Borrelli R, de Placido G, Guerriero S. Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst- vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):54-63.
  25. Marconi N, Raja EA, Bhattacharya S, Maheshwari A. Perinatal outcomes in singleton live births after fresh blastocyst-stage embryo transfer: a retrospective analysis of 67 147 IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2019 Sep 29;34(9):1716-1725.
  26. Ginström Erntad E, Spangmose AL, Opdahl S, Henningsen AA, Romundstad LB, Tiitinen A, Gissler M, Wennerholm UB, Pinborg A, Bergh C, Malchau SS. Perinatal and maternal outcome after vitrification of blastocysts: a Nordic study in singletons from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2019 Nov 1;34(11):2282-2289.
  27. Mani S, Mainigi M. Embryo culture conditions and the epigenome. *Semin Reprod Med* 2018;36:211–220.
  28. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23:139-155.
  29. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed*. 2005;11:300–8.
  30. Liu SY, Teng B, Fu J, Li X, Zheng Y, Sun XX. Obstetric and neonatal outcomes after transfer of vitrified early cleavage embryos. *Hum Reprod*. 2013;28:2093–10
  31. Kaartinen N, Kananen K, Huhtala H, Keränen S, Tinkanen H. The freezing method of cleavage stage embryos has no impact on the weight of the newborns. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33:393–9.
  32. Gu F, Li S, Zheng L, Gu J, Li T, Du H, Gao C, Ding C, Quan S, Zhou C, Li P, Xu Y. Perinatal outcomes of singletons following vitrification versus slow-freezing of embryos: a multicenter cohort study using propensity score analysis. *Hum Reprod*. 2019;34(9):1788-1798.
  33. Litzky JF, Boulet SL, Esfandiari N, Zhang Y, Kissin DM, Theiler RN, Marsit CJ. Effect of frozen/thawed embryo transfer on birthweight, macrosomia, and low birthweight rates in US singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:433 e431–433 e410.
  34. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018;24:35–58.
  35. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019; 25:2-14.
  36. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 30;393:1310-1318.
  37. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016;375:523–33.
  38. Hiura H, Hattori H, Kobayashi N, Okae H, Chiba H, Miyauchi N, Kitamura A, Kikuchi H, Yoshida H, Arima T. Genome-wide microRNA expression profiling in placentae from frozen-thawed

- blastocyst transfer. *Clin Epigenetics*. 2017 Aug 3;9:79.
39. Zhang WY, von Versen-Höyneck F, Kapphahn KI, Fleischmann RR, Zhao Q, Baker VL. Maternal and neonatal outcomes associated with trophoctoderm biopsy. *Fertil Steril*. 2019 Aug;112(2):283-290.e2.
  40. Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, Kamath MS. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: Analysis of 88 010 singleton live births following PGD and IVF cycles. *Hum Reprod* 2017;32:432-8.
  41. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: Pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older. *Hum Reprod* 1996;11:2540-3.
  42. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT; Latin American Network of Assisted Reproduction (REDLARA). Assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry 2016. *Reprod Biomed Online*. 2019;39:452-460.
  43. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018; 33:1586-1601.
  44. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN, et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: A Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013;99:1637-43.
  45. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Oct;36(10):2017-2037.
  46. Saito S, Nakabayashi Y, Nakashima A, Shima T, Yoshino O. A new era in reproductive medicine: consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health. *Semin Immunopathol*. 2016 Nov;38(6):687-697.
  47. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford AJ, Tomlinson AJ, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod*. 1999;14:2268–77.
  48. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, de Lacey S. A meta-analysis of sperm donation offspring health outcomes. *J Dev Orig Health Dis*. 2017 Feb;8(1):44-55.
  49. Kawwass JF, Crawford S, Hipp HS, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ; National ART Surveillance System Group. Embryo donation: national trends and outcomes, 2000 through 2013. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):747.e1-747.e5.
  50. Brinsden PR. Gestational surrogacy. *Hum Reprod Update*. 2003;9:483–491.
  51. Perkins KM, Boulet SL, Jamieson DJ, Kissin DM; National Assisted Reproductive Technology Surveillance System (NASS) Group. Trends and outcomes of gestational surrogacy in the United States. *Fertil Steril* 2016;106:435-4200.
  52. Soderstrom-Anttila V, Wennerholm UB, Loft A, et al. Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families—a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2016;22:260–276.
  53. Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, Kamath MS. Perinatal outcomes after gestational surrogacy versus autologous IVF: Analysis of national data. *Reprod Biomed Online* 2017;35:708
  54. Parkinson J, Tran C, Tan T, et al. Perinatal outcome after in-vitro fertilization-surrogacy. *Hum Reprod*. 1999;14:671–676.
  55. Woo I, Hindoyan R, Landay M, et al. Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil Steril*. 2017;108:993–998.
  56. Peters H, Schats R, Verhoeven M, et al. Gestational surrogacy: results of 10 years of experience in the Netherlands. *Reprod Biomed Online*. 2018;37:725–731.

## Artículos de Revisión

### Enfermedades cardio-metabólicas en el embarazo: Revisión sobre diagnóstico, tratamiento y proyección del riesgo cardiovascular a largo plazo

### Cardio-metabolic diseases in pregnancy: a review on diagnosis, treatment and projection of long-term cardiovascular risk

Fernando Manzur-Jattin<sup>a,b</sup>, Hugo Corrales-Santander<sup>c</sup>, Cristhyan Pacheco-Ayos<sup>b,d</sup>, Luis Fernando Carbonell-Riquett<sup>b,e</sup>, Juan González-Oñate<sup>b,d</sup>, Andrea Ardila-Saenz<sup>b,f</sup>, Angélica Manotas-Molina<sup>b,d</sup>, Libia Manotas-Molina<sup>b,e</sup>, Luznevis Pérez-Llerena<sup>b,f</sup>.

<sup>a</sup> Cardiólogo, Master en ensayos clínicos, PhD Cardiología Anatomoclínica - Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

<sup>b</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina – Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>c</sup> Médico toxicólogo. Profesor Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

<sup>d</sup> Médico, Facultad de Medicina - Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

<sup>e</sup> Médico, Facultad de Medicina - Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.

<sup>f</sup> Médico, Facultad de Medicina - Universidad Del Sinu, Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Luis Fernando Carbonell Riquett, luisarbonell16@gmail.com

#### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan la mayor causa de morbimortalidad a nivel mundial. Si bien presenta un descenso en la población general, en las mujeres tiende a mantenerse estable la prevalencia de enfermedad coronaria. Varios factores propios de la mujer predisponen a que esto ocurra, incluyendo el embarazo, mediado tanto por los cambios hematológicos y cardiovasculares característicos de la gestación; como por patologías asociadas, principalmente trastornos hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional. Su presencia se ha asociado fuertemente a la aparición a futuro de otras patologías de alto riesgo cardiovascular como hipertensión crónica, dislipidemia y diabetes mellitus. Dado el impacto que esto representa, se hace imperante la identificación de grupos de alto riesgo y la implementación de medidas preventivas, así como de diagnóstico precoz y tratamientos adecuados con el fin de disminuir complicaciones materno-fetales en las etapas perinatal y posparto.

**Palabras claves:** Enfermedades cardiovasculares, complicaciones cardiovasculares del embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional.

#### ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Although there is a decrease in general population, the prevalence of coronary heart disease remains stable in women. Several factors typical of womenkind predispose to cardiovascular disease, including pregnancy, mediated by hematological and cardiovascular changes characteristic of it; and by associated pathologies, mainly hypertensive disorders and diabetes. The presence of these diseases has been strongly associated with future presence of other conditions



of high cardiovascular risk such as chronic hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus. Given this impact, the identification of high-risk groups and the implementation of preventive measures, as well as early diagnosis and adequate treatment in order to reduce both maternal and fetal complications in perinatal and postpartum stages becomes imperative.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Cardiovascular Pregnancy Complications, Pre-eclampsia, Gestational Diabetes.

### Cuadro de abreviaturas

Abreviatura	Español	Ingles
ACOG	Colegio Americano de obstetricia y ginecología	American College Of Obstetricians And Gynecologist
ACT	Agua Corporal Total	Total Body Water
ACTH	Adrenocorticotropina	Adrenocorticotropic Hormone
ADA	Asociación Americana De Diabetes	American Diabetes Association
Ag	Angiotensinógeno	Angiotensinogen
AI	Aldosterona	Aldosterone
DXC	Desoxicorticosterona	Desoxycorticosterone
EPY	Eritropoyesis	Erythropoiesis
ET	Estrógenos	Estrogen
FC	Frecuencia Cardiaca	Heart Rate
FDA	Administración De Alimentos Y Medicamentos	Food And Drug Administration
GC	Gasto Cardíaco	Cardiac Output
GH	Hormona Del Crecimiento	Growth Hormone
GR	Glóbulos Rojos	Red Blood Cells
LP	Lactógeno Placentario	Human Placental Lactogen
Na	Sodio	Sodium
NO	Oxido Nítrico Endotelial	Oxide Nitric endotelial
OP	Osmolalidad Plasmática	Plasma Osmolality
PA	Presión Arterial	Blood Pressure
PAS	Presión Arterial Sistólica	Systolic Blood Pressure
PG	Progesterona	Progesterone
PGL	Prostaglandinas	Prostaglandins
PLT	Prolactina	Prolactin
R	Renina	Renin
RVP	Resistencia Vascolar Periférica	Peripheral Vascular Resistance
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona	Renin Angiotensin Aldosterone System
VDG	Vasodilatación Generalizada	Generalized Vasodilation
VP	Volumen Plasmático	Plasma Volume
VSM	Volumen Sanguíneo Materno	Maternal Blood Volume

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial; en 2015 se produjeron aproximadamente 17.7 millones de muertes en el mundo secundarias a estas.<sup>1</sup>

Se ha recopilado evidencia sobre la asociación entre patologías obstétricas y el riesgo cardiovascular a futuro<sup>2</sup>, despertando el interés por estudiar la gestación, y comorbilidades asociadas a dicha condición y su impacto en la salud cardiovascular.<sup>3</sup>

El embarazo se puede considerar como la principal prueba a la que puede ser sometido el cuerpo de la mujer. Este proceso lleva consigo cambios estructurales, funcionales, metabólicos y cardiovasculares; dichos cambios pueden generar una predisposición para el desarrollo de eventos adversos durante la misma gestación y en el periodo postparto.<sup>4</sup>

La presentación de patologías como trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer, se han asociado a patologías de alto riesgo cardiovascular en el posparto, tanto a corto como mediano plazo.<sup>5,6</sup>

### *Fisiología cardiovascular en el embarazo*

Durante el embarazo ocurren cambios fisiológicos necesarios en la mujer. Estos buscan favorecer que la gestación transcurra sin afecciones al feto en crecimiento.<sup>7</sup> Lo anterior, se traduce en adaptaciones hemodinámicas que son de vital importancia en los desenlaces materno -fetales.<sup>8</sup>

La disminución de la RVP secundaria a la vasodilatación producida por el aumento del óxido nítrico (ON) y los efectos de la progesterona a nivel muscular; activan mecanismos de compensación a nivel del eje renina – angiotensina – aldosterona para garantizar una adecuada perfusión tisular.<sup>11</sup>

En lo que respecta al equilibrio hidrosalino, el volumen plasmático aumenta entre un 40% a 50% (ver figura 1).<sup>9</sup> Esto junto a un incremento del 25% en la frecuencia cardíaca y una disminución de la RVP lleva a un aumento del gasto cardíaco que puede ascender hasta un 45% en la semana 24 de gestación.<sup>8,10-13</sup>

En pacientes con preeclampsia se ha encontrado niveles más bajo de aldosterona, lo que podría sugerir un rol en la angiogénesis placentaria de esta hormona, además de la retención de sodio a nivel tubular.<sup>8,11</sup> (ver figura 2).

### *Patología cardiovascular previa y embarazo*

Existen variables que se asocian a desenlaces adversos durante la gestación, como la paridad, edad, peso, dislipidemia, entre otras. Es importante identificar estas condiciones preexistentes debido a que son factores de riesgo para desarrollar trastornos hipertensivos.<sup>14,15</sup>

Egeland et al, realizaron un estudio de cohorte prospectivo en 13217 gestantes y analizaron múltiples variables preconcepcionales y su asociación con el desarrollo de trastornos hipertensivos en el embarazo.<sup>14</sup> (Ver tabla 1).

## TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los trastornos hipertensivos del embarazo se mantienen como una de las causas principales de morbimortalidad en las gestantes.<sup>16</sup> Acorde a las guías americanas de obstetricia (American College of Obstetrics & Gynecology) los trastornos hipertensivos del embarazo se clasifican según se señalan en la tabla 2.<sup>17</sup> La relevancia a futuro de estos trastornos radica en su relación establecida con el riesgo cardiovascular y su impacto en salud y costos.<sup>18</sup>

Desde el estudio Framingham de 1948 se viene reconociendo la importancia de la hipertensión como un factor crucial en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.<sup>19</sup> Asimismo, en 2017 la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicó sus guías sobre manejo de la hipertensión, con un radical cambio: reducción en el punto de corte para el diagnóstico, basando esta premisa no en valores absolutos de cifras tensionales, si no en el valor del riesgo cardiovascular asociado.<sup>20</sup>

Debido a que, de los cuatro trastornos descritos, dos de ellos ya tienen un diagnóstico claro, en esta revisión solo se enfocará lo relacionado a la preeclampsia y la hipertensión gestacional.

Actualmente no existe un modelo que explica por si solo el desarrollo de preeclampsia. Diferentes modelos incluyen disfunción endotelial placentaria que libera a la circulación sistémica factores antiangiogénicos y proinflamatorios<sup>21,22</sup>. Otro modelo relaciona la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de angiotensina-II con efecto agonista, que se han demostrado estar presentes durante el puerperio tardío en mujeres con antecedente de preeclampsia, como una posible causa de hipertensión subsecuente<sup>23</sup>.

En lo que respecta a la hipertensión gestacional, no hay una fisiopatología clara, y se habla de esta como un estadio previo a la preeclampsia con una mejor adaptación materna a los factores inflamatorios.<sup>24</sup>

Como se reconoció anteriormente, el cálculo del riesgo cardiovascular es fundamental para dirigir el tratamiento. Para esto existen múltiples scores, no obstante, en ninguno de ellos se incluye la población gestante, por lo que no está validado su uso.<sup>25</sup> De igual manera, los grandes ensayos clínicos que han guiado la terapia antihipertensiva tampoco han incluido a embarazadas.<sup>26</sup> Es así como las definiciones para los trastornos hipertensivos en el embarazo distan notablemente de la población general, y aunque se reconoce que se debe disminuir el punto de corte, esto no ha sucedido.

Con el objetivo de disminuir el desarrollo de preeclampsia, se recomienda clasificar el riesgo de las pacientes de acuerdo a las condiciones descritas en la tabla 3. Adicionalmente se recomienda el inicio de aspirina en quienes cumplan estos criterios a una dosis 100-150 mg/día a partir de la semana 12 hasta la 36-37.<sup>27,28</sup>

En el año 2015 se llevó a cabo el estudio CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study), el cual evaluó si existían diferencias entre un control estricto vs convencional de presión arterial. Se aleatorizaron 987 mujeres al grupo de control estricto (PAD 85 mmHg) vs convencional (PAD 100 mmHg) y se evaluó el desenlace primario compuesto de pérdidas maternas o cuidado intensivo neonatal mayor a 48 horas. No se encontraron diferencias significativas entre estos dos grupos.<sup>29</sup> No obstante, se encontró un mayor riesgo en el grupo convencional para desarrollar hipertensión severa y sus implicaciones cardiovasculares maternas. Entre los fármacos de elección, no hay evidencia sólida si alguno presenta mayor beneficio o menores efectos adversos. Tanto las guías de la AHA como la ACOG recomiendan indistintamente el uso de alfa y beta bloqueadores mixtos o bloqueante de canales de calcio (nifedipino).<sup>17</sup>

A falta de un score objetivo que permita evaluar el riesgo a 10 años, se han llevado a cabo estudios que miden la incidencia de desenlaces cardiovasculares antes y después de 10 años de seguimiento en pacientes con diagnóstico de preeclampsia/hipertensión gestacional, encontrándose lo siguiente (Tabla 4).<sup>30-33</sup>

## DIABETES GESTACIONAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es definida como la intolerancia a la glucosa, la cual inicia o es reconocida por primera vez durante la gestación.<sup>34</sup> Su prevalencia es muy variable, Europa reporta entre el 2-6% de gestantes, en Estados Unidos se estima entre el 7-18%, para América Latina esta alrededor del 10-33% y en Colombia oscila entre 1,43- 6,3%.<sup>35,36</sup>

### Diagnóstico

La American Diabetes Association (ADA) recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75g a las 24-28 semanas de gestación. Se hace el diagnóstico si se cumple alguna de las siguientes condiciones:<sup>37</sup>

- Glucosa en ayunas  $\geq 92$  mg/dL
- Glucosa posprandial 1h  $\geq 180$  mg/dL
- Glucosa posprandial 2h  $\geq 153$  mg/dL

### Tratamiento no farmacológico

Después del diagnóstico, el tratamiento comienza con nutrición controlada (dirigida y seguida por nutricionista), actividad física, y control de peso dependiendo del peso pregestacional. Estudios sugieren que con estas medidas casi el 80% de las pacientes con DMG logran metas glicémicas.<sup>38</sup>

### Terapia oral vs inyectable

La recomendación actual indica que el manejo estándar de la DMG debe realizarse con insulino terapia, sin embargo, esta terapia presenta múltiples desventajas tales como: varias inyecciones al día, riesgo de hipoglicemias y ganancia de peso. Por lo cual recurrir a este tratamiento requiere una guía estricta y detallada para su autocuidado seguro, que muchas veces no se puede garantizar por parte de las pacientes por su nivel socioeconómico, cultural, entre otros. De modo que el cambio a terapia oral subsanaría estas dificultades.<sup>39</sup>

El uso de metformina en la gestación sigue siendo controvertido debido a que atraviesa la placenta y alcanza concentraciones significativas en cordón umbilical; por tal motivo en la práctica diaria no está sistematizado su uso.<sup>32</sup>

Gui et al, en el año 2013 comparó el uso de metformina versus insulina para el tratamiento de mujeres con DMG o mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 2. Encontró resultados

comparables en ambos grupos en cuanto a metas glicémicas y desenlaces neonatales. Además la metformina redujo el riesgo de hipoglucemia neonatal RR 0,63; IC del 95% [0.45-0.87 ] e hipertensión inducida por el embarazo RR 0.56, IC 95% [0.37-0.85], y ganancia de peso gestacional reducida (diferencia media -2.07, IC del 95%: [-2.88 a -1.27] en comparación con la terapia con insulina.<sup>40</sup>

Además, el uso de metformina en el embarazo ha reportado beneficios cardiovasculares adicionales, como prevención en preeclampsia e hipertensión gestacional, aunque esto debe corroborarse con estudios más amplios ya que la evidencia actual solo ha sido en ensayos pequeños sin significación estadística.<sup>41</sup>

#### *Metas glicémicas*

De acuerdo a la ADA y ACOG, una meta de hemoglobina glicada (HbA1c) <6% sería lo ideal, teniendo en cuenta que la anemia fisiológica presente en el embarazo reduce el valor de referencia de esta. No obstante, si existen riesgos de hipoglicemia una meta entre 6.5-7% podría ser benéfico. Para las pacientes insulinoquirientes se plantean metas en ayunas <95 mg/dL y posprandiales <120 mg/dL.<sup>42</sup>

Teniendo en cuenta esto, ¿una meta más estricta favorece menores desenlaces cardiovasculares y obstétricos?

Una revisión de Cochrane de 2016 sobre metas glicémicas en DMG, en un pequeño ensayo clínico con 180 pacientes no demostró diferencias significativas en cuanto a metas estrictas vs convencionales y mejores desenlaces maternos (desarrollo de trastornos hipertensivos, parto por cesárea) o fetales (RCIU, macrosomía, bajo peso al nacer).<sup>43</sup>

Extrapolando otro estudio en gestantes con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional, tampoco se encontraron diferencias en desenlaces materno-fetales, pero en el grupo intensivo se reportaron más efectos adversos.<sup>44</sup>

Es importante señalar que, si se utiliza únicamente la HbA1c como indicador de control metabólico puede resultar poco confiable debido a la anemia fisiológica presente, por lo tanto, se recomienda que las metas terapéuticas se guíen de forma conjunta con la glucosa plasmática en ayunas, especialmente en el segundo y tercer trimestre.<sup>45</sup>

#### **PAPEL DE LAS ESTATINAS EN EL EMBARAZO**

Actualmente las estatinas son categoría X según la FDA, por lo que no se recomienda su uso en el embarazo.<sup>46</sup> Sin embargo, estas tienen múltiples efectos benéficos como la antiagregación plaquetaria, modulación de la respuesta inflamatoria y aumento en la actividad de la sintasa de óxido nítrico endotelial. Además, juegan un papel fundamental en el manejo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que se intenta incorporar estos beneficios en las gestaciones con alto riesgo cardiovascular. En función de esto existen estudios que buscan replantear la categoría asignada por la FDA.

Karalis et al, realizaron una revisión sistemática con 16 estudios, incluyendo un ensayo clínico controlado aleatorizado y 4 revisiones sistemáticas, cuyos resultados sugieren la ausencia de relación entre el uso de estatinas hidrofílicas y efectos teratogénicos, apuntando a ser seguras durante la gestación.<sup>47</sup>

Zarek et al, en el año 2014 publicaron un metaanálisis que recopiló 6 estudios de casos y controles. Este buscaba determinar el riesgo de aparición de malformaciones fetales con el uso de estatinas en la población gestante. Encontraron que no había diferencias en la presentación de malformaciones fetales entre el grupo control y el grupo expuesto RR 1,15 IC95% [0.75-1.76].<sup>48</sup>

Debido a la calidad de la evidencia actual se requieren estudios más rigurosos que permitan establecer su uso seguro y sus potenciales beneficios en los embarazos de alto riesgo cardiovascular.

#### **CONCLUSIONES**

La relación entre embarazo y riesgo cardiovascular es un hecho importante para tener en cuenta durante la valoración actual y a futuro en la salud de la mujer. La presencia de desenlaces maternos adversos podría considerarse como un equivalente de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se hace imperante la necesidad de una estimación objetiva del riesgo para esta población y de investigar más en nuevas terapias que ayuden a disminuir el riesgo, prevenir dichos eventos y que al mismo tiempo sean seguros durante el embarazo y postparto.

#### **REFERENCIAS**

1. World Health Organization. Enfermedades cardiovasculares. <https://www.who.int/es/news->

- room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). Published 2017.
2. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(1):1-19. doi:10.1007/s10654-013-9762-6
  3. Shapero KS, Desai NR, Elder RW, Lipkind HS, Chou JC, Spatz ES. Cardio-obstetrics: Recognizing and managing cardiovascular complications of pregnancy. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(1):43-52. doi:10.3949/ccjm.87a.18137
  4. Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol.* 2014;113(2):406-409. doi:10.1016/j.amjcard.2013.08.054
  5. Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, Greenland P, Shah SJ. Long-Term Cardiovascular Risks Associated With Adverse Pregnancy Outcomes: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2106-2116. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.092
  6. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol.* 2019;282(2019):81-87. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.097
  7. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014;130(12):1003-1008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
  8. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94. doi:10.5830/CVJA-2016-021
  9. Troiano NH. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy. *AACN Adv Crit Care.* 2018;29(3):273-283. doi:10.4037/aacnacc2018911
  10. Iacobaeus C, Andolf E, Thorsell M, Bremme K, Ostlund E, Kahan T. Cardiac function, myocardial mechano-energetic efficiency, and ventricular-arterial coupling in normal pregnancy. *J Hypertens.* 2018;36(4):857-866. doi:10.1097/HJH.0000000000001612
  11. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014;130(12):1003-1008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
  12. Rafik R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens.* 2009;21(11):2257-2264. doi:10.1097/HJH.0b013e3283300541
  13. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. *Cardiol Clin.* 2012;30(3):317-329. doi:10.1016/j.ccl.2012.05.004
  14. Egeland GM, Klungsøyr K, Øyen N, Tell GS, Næss Ø, Skjærven R. Preconception cardiovascular risk factor differences between gestational hypertension and preeclampsia: Cohort Norway study. *Hypertension.* 2016;67(6):1173-1180. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07099
  15. Dayan N, Lanes A, Walker M, Spitzer K LC. Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes: a population-based study in. *Fertil Steril.* 2015;105(4):1003-1009. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.039
  16. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066-1074. doi:10.1016/S0140-6736(06)68397-9
  17. Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2019;44(3):170. doi:10.1097/NMC.0000000000000523
  18. Stevens W, Shih T, Incerti D, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):237-248.e16. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.032
  19. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
  20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD WJJ. 2017 Guideline for the Prevention, Detection,

- Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785-1822. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.745
21. Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, Troisi R, Fugelseth D, Staff AC. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension*. 2011;58(1):63-69. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172387
  22. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2014;5:1-11. doi:10.3389/fphys.2014.00372
  23. Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: Preeclampsia and beyond. *Circ Res*. 2013;113(1):78-87. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300752
  24. Tangerås LH, Austdal M, Skråstad RB, et al. Distinct First Trimester Cytokine Profiles for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(11):2478-2485. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305817
  25. Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and 10-Year Cardiovascular Risk Prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1252-1263. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.077
  26. Food and Drug Administration. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry. 2018;4(April 2018):1-14. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm%0Ahttp://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
  27. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
  28. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
  29. Goyal M, Demchuk AM, Hill MD. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372:2366-2368. doi:10.1056/NEJMc1504715
  30. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, et al. Incident coronary heart disease after Preeclampsia: Role of reduced fetal growth, preterm delivery, and parity. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):1-13. doi:10.1161/JAHA.116.004158
  31. Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death 50-year follow-up of the child health and development studies pregnancy cohort. *Circulation*. 2015;132(13):1234-1242. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003901
  32. Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, Damholt MB, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: Nationwide cohort study. *Br Med J*. 2019;365(3):1-9. doi:10.1136/bmj.11516
  33. Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):1-9. doi:10.1161/JAHA.118.009382
  34. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):R43-R51. doi:10.1530/EJE-15-0378
  35. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: Prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med*. 2012;29(7):844-854. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03541.x
  36. Ruiz-Hoyos BM, Londoño-Franco Ángela L R-AR. Prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional por curva de tolerancia a la glucosa en semanas 24 a 28. Cohorte prospectiva en Armenia Colombia, 2015-2016. *Rev Colomb Obs Ginecol*. 2018;69(2):108-116. <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3056>.
  37. American Diabetes Association. 6.Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S66-S76. doi:10.2337/dc20-S006
  38. Verc, oza Viana L, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3345-3355. doi:10.2337/dc14-1530

39. Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(2):284. doi:10.4239/wjd.v6.i2.284
40. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0064585
41. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(6):706-714. doi:10.1002/uog.19084
42. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):S183-S192. doi:10.2337/dc20-S014
43. Martis R, Brown J, Alsweller J, Crawford TJ, Crowther CA. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011624. doi:10.1002/14651858.CD011624.pub2
44. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):58. doi:10.1002/14651858.CD008540.pub4
45. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. *NICE Guidel*. 2015;63(2008):42.
46. Kusters DM, Lahsinoui HH, Van De Post JAM, et al. Statin use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(3):363-378. doi:10.1586/erc.11.196
47. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1081-1090. doi:10.1016/j.jacl.2016.07.002
48. Zarek J, Koren G. Motherisk rounds: The Fetal Safety of Statins: A Systematic Review Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014;36(6):506-509. doi:10.1016/S1701-2163(15)30565-X

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1.** Factores de riesgos para desarrollar trastornos hipertensivos en el embarazo

	Hipertensión gestacional OR (IC 95%)	Preeclampsia OR (IC 95%)	Preeclampsia pretérmino OR (IC 95%)	Preeclampsia a término OR (IC 95%)
Hipertensión arterial	-	3.5 (2.48–4.97)	3.8 (2.04–7.08)	3.4 (2.32–5.01)
IMC 25 – 29.9	1.8 (1.31–2.56)	1.7 (1.32–2.18)	1.2 (0.69–1.92)	1.9 (1.46–2.52)
IMC >30	4.2 (2.86–6.21)	2.0 (1.35–3.02)	2.2 (1.13–4.09)	2.0 (1.21–3.14)

Hipercolesterolemia	1.9 (1.11–3.10)	1.8 (1.17–2.84)	2.4 (1.24–4.65)	1.6 (0.94–2.85)
Hipertrigliceridemia	1.3 (0.84–2.03)	2.4 (1.71–3.30)	2.3 (1.29–4.07)	2.4 (1.65–3.52)

Nota. Adaptado de Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes : a population-based study in. Fertil Steril. <sup>14</sup>

**Tabla 2.** Clasificación de los trastornos hipertensivo del embarazo.

Trastorno hipertensivo	Definición
Preeclampsia	Elevación de la presión arterial $\geq$ 140/90 mmHg después de 20 semanas acompañado de proteinuria o disfunción de órgano blanco.
Hipertensión gestacional	Elevación de la presión arterial $\geq$ 140/90 mmHg después de 20 semanas sin datos de disfunción de órgano blanco.
Hipertensión crónica	Presión arterial elevada antes de 20 semanas o después de 12 semanas posparto.
Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada	Presión arterial elevada previamente documentada con aparición de novo de proteinuria o disfunción de órgano blanco.

Nota. Fuente: Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 202. <sup>17</sup>

**Tabla 3.** Características clínicas asociadas al desarrollo de preeclampsia

Alto riesgo (Cualquiera de los siguientes)	Moderado riesgo (dos o más)
Trastorno hipertensivo en embarazo previo	Primer embarazo
Enfermedad renal crónica	Edad mayor a 40 años
Enfermedad autoinmune (LES o Síndrome Antifosfolípido)	Periodo intergenésico mayor a 10 años
Diabetes Mellitus tipo 1 o 2	IMC > 35 al ingreso del control prenatal
Hipertensión arterial crónica	Multigestante



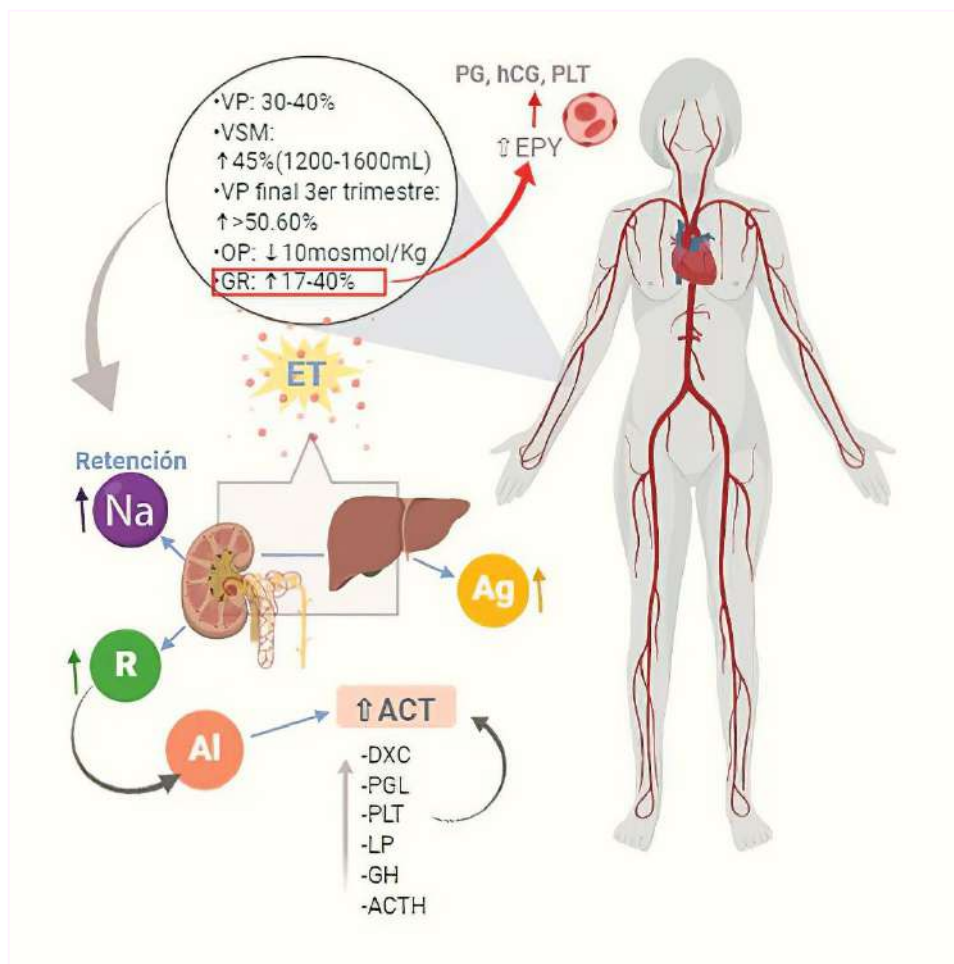
Nota. Adaptado de Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies<sup>28</sup>

**Tabla 4.** Incidencia de desenlaces cardiovasculares en preeclampsia/hipertensión gestacional

Seguimiento	Trastorno	Hipertensión gestacional	Preeclampsia
<10 años	RCV	++	++
	HTA	+++	+++
	ERC	+	++
	RCV	+	++
	HTA	+++	+++
	Enfermedad Coronaria	+	++
>10 años	ACV	+	+
	FC	+	+
	ERC	+	+
	Muerte	+	++

Nota. Fuente: adaptado de Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk<sup>33</sup>

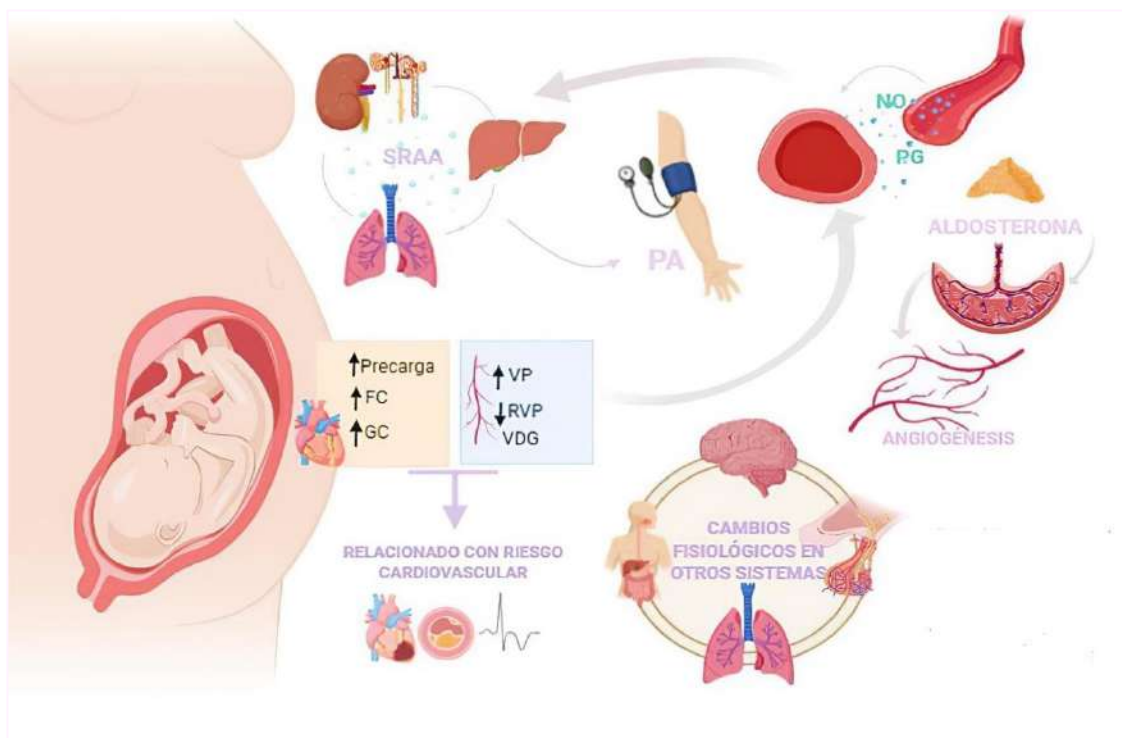
RCV: Riesgo cardiovascular, HTA: Hipertensión arterial, ERC: Enfermedad renal crónica, ACV: Accidente cerebrovascular, FC: Falla cardíaca. +: Riesgo aumentado levemente (HR<2) ++: Riesgo aumentado moderadamente (HR>2), +++ Riesgo marcadamente aumentado (HR>3)



**Figura 1.** Mecanismos del aumento de la volemia en el embarazo

ET:estrógenos, VP:volumen plasmático, VSM: volumen sanguíneo materno, OP: osmolalidad plasmática, GR: glóbulos rojos, Na: sodio, R: renina, Al: aldosterona, Ag: angiotensinógeno, ACT: agua corporal total, PG: progesterona, PLT: prolactina, EPY: eritropoyesis, DXC: desoxicorticosterona, PGL: prostaglandinas, LP: lactógeno placentario, GH: hormona del crecimiento, ACTH: adrenocorticotropina.

Durante el período de gestación, el estado hipervolémico es producto de cambios fisiológicos provenientes de diversos mecanismos que aún no son totalmente claros. El estrógeno cumple una función relevante en mencionado proceso, promueve la producción de renina renal en las células yuxtaglomerulares, aumenta la producción de angiotensinógeno, sustrato de la renina, por parte del hígado, la renina a su vez estimula la producción de aldosterona y en conjunto, se eleva la retención de Na y agua resultando en incremento de la volemia. Existen otras hormonas que contribuyen a la hipervolemia como, las prostaglandinas, la prolactina, la hormona del crecimiento, la hormona adrenocorticotrófica, la desoxicorticosterona y el lactógeno placentario.



**Figura 2.** Cambios fisiológicos cardiovasculares durante el embarazo. FC: frecuencia cardíaca, GC: gasto cardíaco, VP: volumen plasmático, RVP: resistencia vascular periférica, VDG: vasodilatación generalizada, SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona, PA: presión arterial, NO: óxido nítrico; PG, progesterona.<sup>8,11</sup>