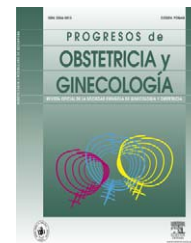




PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Evaluación del índice proteína-creatinina en orina aislada para la predicción de proteinuria significativa durante la gestación

Luis García de Gadiana Romualdo^{a,*}, Juan Martínez Uriarte^b,
Mercedes González Morales^a, Rocío López Pérez^b,
Francisco Javier Hernández Salinas^a,
Elena Martín García^a y Monica Lorente Fernández^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia

^b Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia

Recibido el 20 de septiembre de 2010; aceptado el 29 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 3 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Gestación;
Preeclampsia;
Proteinuria significativa;
Cociente proteína-
creatinina;
Rendimiento diagnóstico

Resumen

Introducción: El diagnóstico y seguimiento de la preeclampsia requiere de la determinación de proteinuria y la técnica de referencia para esta evaluación es la excreción en orina de 24 h. Sin embargo, su recolección es engorrosa para la gestante e implica un retraso en el diagnóstico, por el tiempo que requiere. El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento diagnóstico del índice proteína/creatinina (IPC), calculado en un espécimen aislado, para descartar y predecir una proteinuria significativa (≥ 300 mg/24 h) en gestantes ambulatorias con sospecha o diagnóstico previo de preeclampsia.

Material y métodos: El IPC fue calculado en 106 especímenes de orina aislada, obtenidas tras la recolección del espécimen de 24 h, de 66 gestantes que acudieron de forma ambulatoria a la Unidad de Medicina Materno Fetal de nuestro hospital por hipertensión gestacional. La correlación entre el IPC y la excreción de proteína durante 24 h fue calculada. El análisis de curvas ROC fue utilizado para evaluar el rendimiento diagnóstico y establecer el punto de corte adecuado para predecir la ausencia o presencia de proteinuria significativa.

Resultados: Se detectó una proteinuria significativa en 31 orinas de 22 gestantes. La correlación entre el IPC y la excreción en orina de 24 h fue significativa ($r_{\text{Spearman}} = 0,658$ [$p = 0,01$]). El área bajo la curva ROC para el índice proteína/creatinina fue de 0,838, superior al de la tira reactiva (0,629 [IC del 95%, 0,551-62-0,707]). Ningún punto de corte fue adecuado para excluir y predecir simultáneamente una proteinuria significativa; sin embargo, el uso de la tira reactiva y del IPC, con dos puntos de corte, 120 mg/g para descartar proteinuria significativa y 240 mg/g para confirmarla, clasificó inicialmente de forma correcta el 44,3% de las orinas e hizo innecesaria la recolección de orina de 24 h en el 51% de los casos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guadianarom@yahoo.es (L. García de Gadiana Romualdo).

KEYWORDS

Pregnancy;
Preeclampsia;
Significant proteinuria;
Protein-creatinine ratio;
Diagnostic performance

Conclusiones: El IPC, usado conjuntamente con la determinación de proteína urinaria mediante la tira reactiva, es una herramienta útil en la evaluación inicial de gestantes ambulatorias con hipertensión gestacional o preeclampsia para descartar o predecir una proteinuria significativa, pero no debería ser utilizada como alternativa a la excreción de 24 h en el rango intermedio de IPC, requiriendo la recolección de un espécimen de 24 h para garantizar resultados seguros.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evaluation of spot urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria during pregnancy

Abstract

Introduction: Diagnosis and follow-up of preeclampsia requires measurement of proteinuria and the gold standard for this evaluation is the 24-hour collection. However, this collection is cumbersome, time consuming and delays clinical diagnosis. The purpose of this study is assess the diagnostic performance of the spot urine protein/creatinine (P/C) ratio to predict the absence or presence of significant proteinuria (≥ 300 mg per 24 hours) among outpatient pregnant women with suspected or previous diagnosis of preeclampsia.

Material and methods: The P/C ratio was calculated in 106 single voided urine samples, obtained after the completion of the 24-hour collection, from 66 outpatient pregnant women admitted to the Maternal Fetal Care Unit at our Hospital to follow-up of hypertension gestational. Correlation between the spot urine P/C ratio with the 24-hour urine protein excretion was calculated. Receiver operator characteristic (ROC) curves analysis was used to evaluate the diagnostic performance and to determinate the best cutoff to predict the absence or presence of significant proteinuria.

Results: Significant proteinuria on 24 hour collection urine was identified in 31 urines from 22 pregnant women. There was a significant correlation between the spot urine P/C and 24-hour urine protein excretion ($r_{\text{Spearman}} = 0,658$, $p = 0,01$). ROC curves analysis revealed an area under the curve for spot P/C ratio of 0,838, greater than urine dipstick (0,629). No single P/C ratio cutoff was appropriate to rule-out or predict significant proteinuria; however, use of dipstick and spot urine P/C ratio, with two cutoffs, 120 mg/g to predict the absence of significant proteinuria and 240 mg/g to confirm it, classified correctly 44,3% of urines and avoided the collection of 24 hours urine in 51% of the cases.

Conclusions: Spot urine P/C ratio, in conjunction with dipstick urinalysis, is a useful test in the initial screen for rule-out and predict significant proteinuria in outpatient pregnant women with hypertensive pregnancy or preeclampsia, but it should not be used as an alternative to 24-hour total protein evaluation in midrange P/C ratio, requiring a full 24-hour urine for accurate results.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia, complicación que afecta a un 2-8% de las gestaciones y se asocia a un incremento de la morbilidad materno-fetal¹, se caracteriza por el desarrollo de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación en una gestante normotensa antes del embarazo. La proteinuria se define por una excreción urinaria igual o superior a 300 mg en un espécimen de 24 h^{2,3}. Precisamente la necesidad de recolectar una muestra de 24 h es la limitación principal de esta determinación, dado que dicha recolección está asociada a un importante error preanalítico y supone un retraso en el diagnóstico y posible manejo de la gestante afectada. Debido a estas desventajas, se ha planteado el uso de métodos alternativos para la detección de proteinuria significativa durante la gestación, como la determinación semicuantitativa con tira reactiva o el cálculo del índice proteína-creatinina (IPC) en un espécimen de orina aislada. El empleo de la tira reactiva es sencillo, barato y proporciona un resultado de forma rápida, pero su utilidad ha

sido cuestionada⁴⁻⁷. El IPC es un parámetro ya ampliamente utilizado para la detección de proteinuria, tanto en niños como adultos, cuyo empleo es recomendado en guías internacionales⁸ y nacionales^{9,10}. Sin embargo, su empleo en el contexto de la gestación sigue siendo controvertido, aunque su uso es recogido por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) en sus recomendaciones para el diagnóstico de trastornos hipertensivos durante el embarazo¹¹. Algunos estudios desaconsejan su empleo por su bajo rendimiento diagnóstico^{12,13}, mientras que otros apoyan su uso, fundamentalmente para la exclusión de proteinuria significativa¹⁴⁻¹⁸; sin embargo, no existe unanimidad respecto a los puntos de corte que deben ser aplicados en la práctica clínica¹⁹ y además la mayoría de los estudios han sido realizados en población gestante hospitalizada²⁰, por lo que los puntos de corte obtenidos no serían aplicables a población gestante ambulatoria. El objetivo de este estudio es evaluar el rendimiento del IPC, compararlo con el de la determinación de proteína urinaria mediante tira reactiva y establecer los puntos de corte más adecuados para la

exclusión/predicción de proteinuria significativa en una población de mujeres gestantes ambulatorias con enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE).

Material y métodos

Este estudio prospectivo ha sido realizado en el Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena entre abril de 2009 y abril de 2010. Se seleccionó para el estudio a gestantes, en la semana 20 o posterior de gestación, que acudieron de forma ambulatoria a la Unidad de Medicina Materno Fetal de nuestro hospital por EHE y a las que se solicitó la determinación de la excreción urinaria de proteína como parte del protocolo para el diagnóstico y control de la preeclampsia. En todas ellas se solicitó la recolección de una muestra de orina aislada, posterior a la de la orina de 24 h, para estudio mediante tira reactiva y cálculo del IPC, así como el consentimiento para la realización de dichas determinaciones. Se definieron los siguientes criterios de exclusión: *a)* no recolección de la muestra de orina aislada; *b)* concentración de creatinina en orina aislada inferior a 30 mg/dl; *c)* recolección inadecuada de la orina, valorada mediante encuesta a la gestante; *d)* alteración del sedimento urinario, valorado mediante microscopía de campo brillante: hematuria (10 o más hematíes por campo de alta resolución) y/o leucocituria (10 o más leucocitos por campo de alta resolución) y/o datos sugerentes de infección urinaria (leucocituria con bacteriuria o positividad a la prueba de nitritos en la tira reactiva), y *e)* presencia de hipertensión arterial o patología renal conocida previa a la gestación.

Métodos

La concentración urinaria de proteína fue determinada mediante turbidimetría, con adición previa de cloruro de benzetonio, y la de creatinina mediante la reacción cinética de Jaffé o del picrato alcalino, ambas en los autoanalizadores HITACHI 917 y Cobas 6000 (Roche Diagnostics), cuya transferibilidad de resultados fue previamente comprobada. Para la determinación semicuantitativa de la concentración urinaria de proteínas se emplearon las tiras reactivas para urianálisis Combur-test 10, en la que dicha determinación se basa en el error proteico del indicador de pH, con lectura mediante espectroscopia de reflectancia en un analizador Miditrón, expresándose los resultados como: negativo, 1+ (25 mg/dl), 2+ (75 mg/dl), 3+ (150 mg/d) y 4+ (500 mg/dl).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se emplearon los programas SPSS v 15.0 y EPIDAT 3.1. La asociación entre la excreción de proteína en orina de 24 h y la determinación de proteína en orina mediante tira reactiva y el IPC se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de ambos parámetros mediante el análisis de curvas ROC y se establecieron los puntos de corte con mayor utilidad para excluir/confirmar una proteinuria significativa, definida por una excreción en orina igual o superior a 300 mg/24 h.

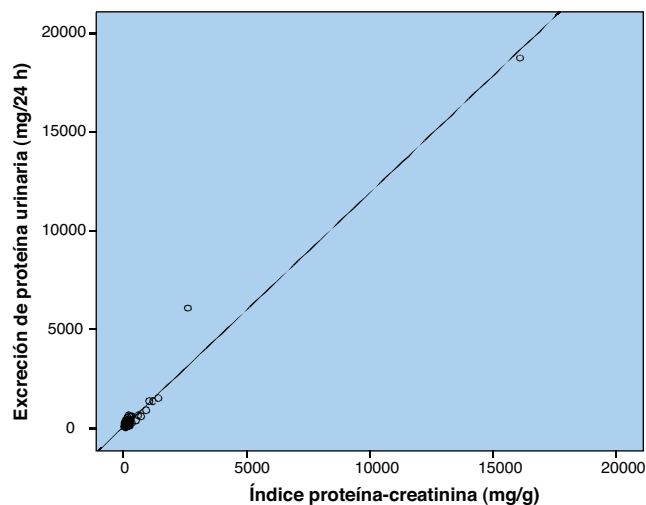


Figura 1 Correlación entre el IPC y la excreción de proteína en orina de 24 h.

Resultados

Tras aplicar los criterios de exclusión, se excluyeron 37 orinas y se incluyeron en el estudio 106 muestras de orina pareadas (de 24 h y aisladas) recogidas por 66 gestantes, cuya edad media (desviación estándar) fue de 32,8 (5,3) años (rango: 17-43); 26 gestantes proporcionaron más de un espécimen de orina para el estudio.

Se detectó una proteinuria significativa en 31 orinas de 24 h (29,3%) correspondientes a 22 gestantes (20,8%). El rango de proteinuria fue de 70-18.750 mg/24 h. Sólo 2 gestantes (1,9%) presentaron una proteinuria en el rango de preeclampsia severa (≥ 2 g/24 h).

Se correlacionó el IPC con la excreción urinaria de proteína en 24 h, obteniéndose un coeficiente de correlación de Spearman de 0,658 ($p = 0,01$) (fig. 1).

El rendimiento diagnóstico del IPC y de la determinación semicuantitativa de proteína urinaria mediante tira reactiva, expresado en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y razones de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-), se muestra en la tabla 1.

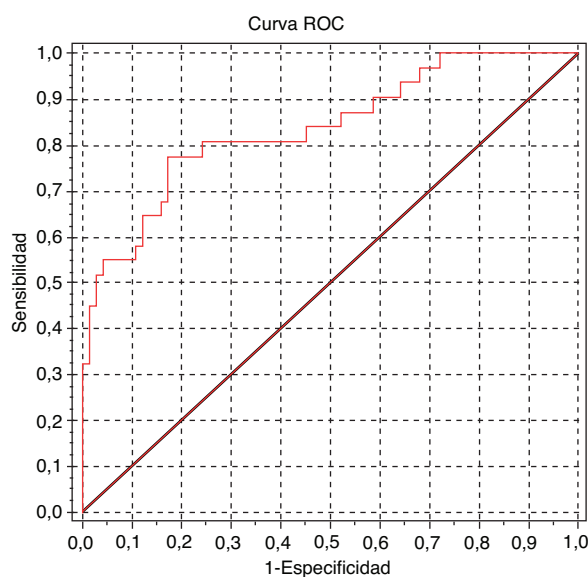
El área bajo la curva ROC fue de 0,838 (IC del 95%, 0,745-0,932; fig. 2) y 0,629 (IC del 95%, 0,551-0,707; fig. 3) para el IPC y para la determinación de proteína urinaria mediante tira reactiva, respectivamente.

Discusión

La proteinuria constituye el elemento diferenciador entre la hipertensión gestacional y la preeclampsia. La prueba de referencia para la detección de proteinuria significativa es la excreción de proteína en orina de 24 h², cuya determinación está sometida a errores de tipo preanalítico, dada la dificultad de garantizar una recolección completa, y supone un retraso en el diagnóstico o control de la paciente. La necesidad de este tipo de muestra sería consecuencia de la alta variabilidad de la concentración urinaria de proteína durante el día, asociada a factores como la ingesta y excreción de agua, la diuresis, el

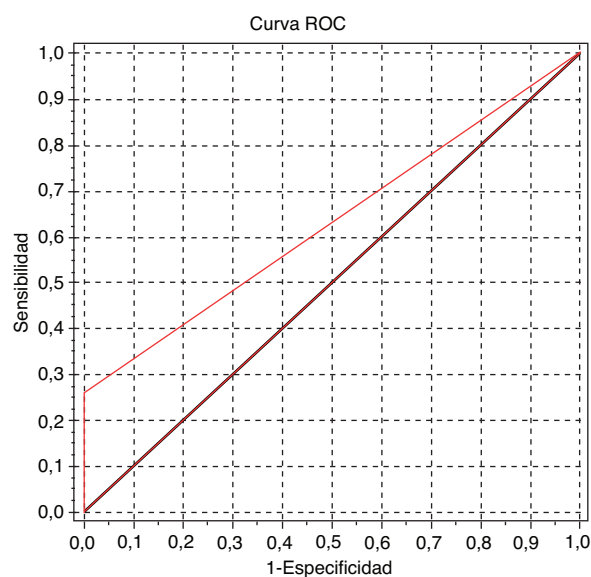
Tabla 1 Rendimiento diagnóstico del IPC para predecir una proteinuria ≥ 300 mg/24 h

Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN (%)	VPP (%)	RV+	RV-
<i>Tira reactiva (expresada en +)</i>						
1+	25,8	100	76,5	100	—	0,74
2+	19,4	100	75	100	—	0,81
3+/4+	6,5	100	72,1	100	—	0,94
<i>IPC (expresado en mg/g)</i>						
105	100	28	100	36,5	1,39	-
110	96,8	28	95,5	35,7	1,34	0,12
115	93,6	33,3	92,6	36,7	1,40	0,19
120	90,3	38,7	90,6	37,8	1,47	0,25
125	87,1	45,3	89,5	39,7	1,59	0,28
140	83,7	54,7	89,1	43,3	1,85	0,30
160	80,7	69,3	89,7	52,1	2,63	0,28
180	77,4	82,7	89,9	64,9	4,47	0,27
200	67,7	84,0	86,3	63,6	4,23	0,38
220	58,1	88,0	83,5	66,7	4,84	0,48
240	54,8	94,7	83,5	81,0	10,28	0,48
260	51,6	96,0	82,3	84,2	12,90	0,50
270	45,2	98,7	81,3	93,3	33,87	0,56
360	32,3	100	78,1	100	—	0,68

**Figura 2** Curva ROC del IPC para la detección de proteinuria significativa.

ejercicio y la dieta, y que además aumenta a consecuencia de cambios patológicos en la presión arterial²¹. Dicha variabilidad excluiría el uso de un espécimen aislado para la medida de la concentración de proteína urinaria². Sin embargo, diversos estudios han demostrado una menor variabilidad del IPC, parámetro calculado en una muestra aislada, que de la concentración de proteína medida en diversas muestras tomadas a lo largo de un día^{22,23}, así como una fuerte correlación entre el IPC y la proteinuria de 24 h^{16,18,24}. Por ello, la medida del IPC en una muestra aislada sería una alternativa fiable a la excreción en el espécimen de 24 h.

Revisiones recientes^{14,19,21} recomiendan el empleo del IPC como test para descartar una proteinuria igual o superior a

**Figura 3** Curva ROC de la tira reactiva para la detección de proteinuria significativa.

300 mg/24 h. Además, su uso para el diagnóstico de preclampsia es recogido por la ISSHP¹¹, que recomienda utilizar como punto de corte un IPC de 30 mg/mmol; sin embargo, el empleo en la práctica clínica de esta determinación está poco extendido, probablemente por la falta de consenso respecto al punto de corte a emplear en su manejo rutinario^{19,21}. Además, la mayoría de los estudios han sido realizados en población hospitalizada^{16,24,25}, por lo que los resultados no serían extrapolables al contexto ambulatorio. Así, Rodríguez-Thompson et al²⁴ y Al et al²⁵ recomiendan un IPC de 190 mg/g para predecir una proteinuria significativa en población hospitalizada y Saudan et al²⁶ recomiendan un IPC de 30 mg/mmol, obtenido en una población formada por

gestantes hospitalizadas y ambulatorias. Young et al²⁷ no encontraron un punto de corte adecuado para la detección de proteinuria significativa en gestantes ambulatorias, aunque concluyen que un IPC inferior a 150 mg/g excluye dicha proteinuria. Más recientemente, Dwyer et al²⁸, en una población mayoritariamente ambulatoria, recomiendan una estrategia basada en el uso secuencial de la tira reactiva y del IPC, con un punto de corte inferior a 150 mg/g para descartar una proteinuria significativa y de 280 mg/g para predecirla. Otro factor que contribuiría a las diferencias en los puntos de corte es la variabilidad de los métodos de medida de proteína en orina.

Nuestro estudio demuestra que el IPC es una herramienta útil en el estudio de la proteinuria, como demuestra un área bajo la curva ROC de 0,838, similar al de estudios que abogan por el uso de este parámetro^{24,28}. El punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para la detección de proteinuria significativa fue de 180 mg/g, similar al descrito por otros autores^{24,28}. Sin embargo, consideramos, al igual que otros autores^{18,27,28}, que una estrategia basada en este único punto de corte no es útil en la práctica clínica, dado que el empleo de este valor hubiera supuesto una clasificación errónea de 20 orinas (18,9%), correspondientes a 17 gestantes (24,2%).

Respecto a la comparación con la tira reactiva, nuestros resultados son iguales a los de otros estudios²⁸. El IPC es un parámetro con mayor sensibilidad y, por tanto, más útil para descartar una proteinuria significativa, que la determinación de proteína mediante tira reactiva. En nuestro estudio, la positividad de la tira reactiva predijo con una especificidad y valor predictivo positivo máximo una proteinuria significativa.

Basado en los datos de rendimiento diagnóstico obtenidos en nuestro estudio para el IPC y para la tira reactiva, proponemos un algoritmo de detección de la proteinuria basado en una estrategia en dos pasos para la identificación rápida de pacientes ambulatorias con sospecha de preeclampsia y seguimiento de la proteinuria en pacientes con diagnóstico previo de preeclampsia (fig. 4). En el primer paso, se determinaría la concentración de proteína urinaria mediante tira reactiva; un valor $\geq 1+$ predice una proteinuria significativa. En un segundo paso, en orinas con tira negativa se determina el IPC. Un IPC < 120 mg/g excluye con una elevada probabilidad una proteinuria significativa (sensibilidad: 90,3%, VPN: 90,6% y RV-: 0,25), un IPC ≥ 240 mg/g predice con una elevada probabilidad una proteinuria significativa (especificidad: 94,7%, VPP: 81% y RV+: 10,28) y valores intermedios (120-239 mg/g) requerirían la medida de la excreción urinaria en un espécimen de 24 h. El empleo de este algoritmo en nuestra población de estudio hubiera permitido descartar o predecir de forma correcta una proteinuria significativa en 47 orinas (44,3%) y reducir la necesidad de recolectar un espécimen de 24 h en más de la mitad de los casos (51%).

En conclusión, el uso conjunto de la determinación de proteína urinaria mediante la tira reactiva y el IPC es una herramienta útil en la evaluación inicial de la gestante ambulatoria con EHE, evitando los inconvenientes de la recolección de orina de 24 h y permitiendo una toma de decisiones más rápida. Sin embargo, la falta de un único punto de corte que maximice el rendimiento para descartar y predecir una proteinuria ≥ 300 mg/24 h obliga a medir la excreción en un espécimen de 24 h, además de para

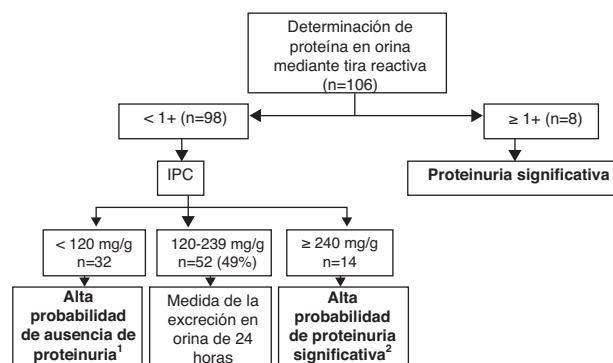


Figura 4 Algoritmo para la detección de proteinuria ≥ 300 mg/24 h basado en la determinación secuencial de la proteinuria mediante tira reactiva y del IPC. ¹Con este punto de corte para descartar una proteinuria ≥ 300 mg/24 h, tres orinas, de la misma gestante, con proteinurias significativas moderadas (306, 414 y 384 mg/24 h) hubieran sido clasificadas erróneamente como proteinurias no significativas. ²Con este punto de corte para predecir una proteinuria ≥ 300 mg/24 h, cuatro orinas, de cuatro gestantes, hubieran sido clasificadas erróneamente como proteinurias significativas. Tres de ellas presentaban proteinurias próximas a 300 mg/24 h (260, 273 y 278 mg/24 h) y la restante presentaba una excreción de 165 mg/24 h y un IPC de 359, consecuencia de una baja creatinuria (51 mg/dl).

la confirmación del diagnóstico, para valores intermedios del IPC.

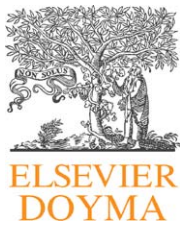
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:130–7.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:51–22.
- Brown MA, Lindheimer MD, De Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:IX–XIV.
- Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:117–23.
- Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35:366–9.
- Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:769–77.
- Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:137–41.
- National Kidney Foundation. K/DOQJ, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:51–266.

9. Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al. en representación del comité de expertos de la Sociedad Española de Nefrología. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrología*. 2006;26:30–44.
10. Martín J, Sánchez A. Proteinuria. Protocolos diagnósticos de la AEP: Nefrología Pediátrica. Disponible en: www.aeped.es
11. Wheeler TL, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196: 465e1–465e4.
12. Durnwald C, Mercer B. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:848–52.
13. Aggarwal N, Suri V, Soni S, Chopra V, Kohli HS. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med*. 2008;10:98.
14. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008;112:135–44.
15. Shahbazian N, Hosseini-Asl F. A comparison of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urine protein excretion in women with preeclampsia. *Iran J Kidney Dis*. 2008;2:127–31.
16. Neithardt A, Dooley S, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:883–6.
17. Wahbeh AM, Ewais MH, Elsharif ME. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in the assessment of proteinuria. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2009;20:443–7.
18. Tejedor A, Usandizaga M. Cociente proteínas/creatinina en muestra de orina para la estimación de proteinuria en gestantes con sospecha de preeclampsia. *Prog Obstet Ginecol*. 2005;48:333–7.
19. Coté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein: creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 2008;336:1003–6.
20. Airoidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62:117–24.
21. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005;51: 1577–86.
22. Koopman MG, Krediet RT, Koomen GCM, Strackee J, Arisz L. Circadian rhythm of proteinuria: consequences of the use of protein:creatinine ratios. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4:9–14.
23. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, Wallace JF, Hiar AM. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta*. 2000;24:416–20.
24. Rodríguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:848–52.
25. Al RA, Baykal C, Karacay O, Geyik PO, Altun S, Dolen I. Random urine protein-creatinine ratio to predict proteinuria in new-onset mild hypertension in late pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104:367–71.
26. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:1159–64.
27. Young R, Buchanan R, Inch R. Use of protein/creatinine ratio of a single voided urine specimen in the evaluation of suspected pregnancy-induced hypertension. *J Fam Pract*. 1996;42:385–9.
28. Dwyer BK, Gorman M, Carroll IR, Druzin M. Urinalysis vs urine protein-creatinine ratio to predict significant proteinuria in pregnancy. *J Perinatol*. 2008;28:461–7.



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Efectividad del doble test bioquímico como prueba de cribado de síndrome de Down en el segundo trimestre

Ana M. Rubio Lorente^{*}, M. José Rodríguez Suárez, María Moreno-Cid García-Suelto, Carmen Pastor Onofre, Tomás Salinas Adelantado, Ana I. Pascual Pedreño y Mazhar Chereki Kaloup

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

Recibido el 26 de julio de 2010; aceptado el 29 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 14 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Doble test;
Cribado prenatal;
Cribado del segundo trimestre

KEYWORDS

Down syndrome;
Double test;
Prenatal screening;
Second trimester screening

Resumen Para determinar la población de riesgo de síndrome de Down a la que debe recomendarse realizar una técnica invasiva para obtener un cariotipo fetal existen varias pruebas de cribado. En nuestro centro se realiza con el cribado del primer trimestre (edad materna + -translucencia nuchal + β -HCG + PAPP-A). Cuando éste no es posible, se realiza el doble test (AFP+ β -HCG) como cribado de segundo trimestre.

Los resultados del doble test en nuestro centro son insatisfactorios ya que tenemos una tasa de detección del 0%, con una tasa de falsos positivos del 7,7%. Por ello consideramos que es necesaria la utilización de otros criterios alternativos para la selección de las mujeres de riesgo de síndrome de Down en el segundo trimestre.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effectiveness of the double test in screening for Down syndrome in the second trimester of pregnancy

Abstract Several screening tests are available to identify the population at risk of Down syndrome. This population should then be recommended to undergo an invasive technique to obtain a fetal karyotype. In our hospital, screening is done by the combined test (maternal age + nuchal translucency + β subunit of human chorionic gonadotropin [β -HCG] + pregnancy-associated plasma-A [PAPP-A]) during the first trimester of pregnancy. When this test is not feasible, we request the double test (alpha-fetoprotein [AFP] + β -HCG) as a second trimester screening test.

The results of the double test in our hospital were unsatisfactory because the detection rate was 0% with a false positive rate of 7.7%. Therefore, we believe alternative criteria should be used to select women at risk of having a child with Down syndrome in the second trimester.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

^{*} Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anamr02@hotmail.com (A.M. Rubio Lorente).

Introducción

Para el diagnóstico definitivo de cromosomopatía es preciso la obtención de células fetales para el estudio del cariotipo. Para ello es necesario realizar una técnica invasiva (amniocentesis/biopsia corial) que conlleva un riesgo de pérdida fetal cercano al 1%¹. Por ello, debido al coste sustancial y a los riesgos potencialmente asociados a estas técnicas se acepta que dichos estudios deben limitarse a la población de alto riesgo.

El cribado de todos los embarazos debiera identificar individualmente a las mujeres con un aumento del riesgo de cromosomopatía fetal. Según la ACOG, a toda gestante se le debe ofertar una prueba de cribado antes de la semana 20 de gestación².

Desde que Lejeune et al³ describieron el síndrome de Down como una enfermedad genética en 1959, se han investigado diversas estrategias de cribado para seleccionar a las gestantes de riesgo.

La elección de la estrategia de cribado debe establecerse entre los test capaces de proporcionar una tasa de detección de al menos el 60%, con una tasa de falsos positivos menor del 5%.

El cribado prenatal de las cromosomopatías fetales más comunes dependía, hasta hace pocos años, exclusivamente de datos epidemiológicos (historia familiar, edad materna > 35 años y antecedentes clínicos). Pero este método tiene una sensibilidad muy baja, inferior al 30-40%, con una tasa de falsos positivos del 10-15%^{4,5}.

El primer marcador sérico estudiado de aneuploidías fue la alfafetoproteína sérica (AFP) en el segundo trimestre de gestación⁶. Otros marcadores séricos fueron investigados en relación con el síndrome de Down, lo que permitió el desarrollo de varios test de cribado durante el segundo trimestre como el doble (AFP + β -hCG), el triple test bioquímico (AFP + β -hCG + estriol no conjugado)⁷⁻⁹ o el test cuádruple (AFP + β -hCG + estriol no conjugado + inhibina-A)¹⁰⁻¹⁴. La tasa de detección que presenta el triple test bioquímico es del 68% para Gilbert¹⁵ y del 85% para el estudio SURUSS¹¹, con tasas de falsos positivos del 5% y del 9,3% respectivamente^{11,15}. Para el test cuádruple la tasa de detección descrita para una tasa de falsos positivos del 5% varía del 79% documentado por Gilbert¹⁵ al 81% del estudio FASTER¹⁶.

Los esfuerzos de los investigadores se han centrado en la búsqueda de marcadores precoces (metabolitos de secreción fetoplacentaria), para poder establecer estrategias de cribado en el primer trimestre¹⁷⁻¹⁹.

Tras describirse la translucencia nucal como marcador del primer trimestre²⁰ se instauró el cribado ecográfico²¹ (edad + TN), con una tasa de detección del 74% y con una tasa del 5% de falsos positivos para Gilbert¹⁵.

Para el cribado combinado del primer trimestre (edad + β -hCG + PAPP-A + translucencia nucal), la tasa de detección varía según los autores del 81 al 86%^{11,15,16} con una tasa de falsos positivos del 5-6,1%^{11,15,16}.

Otra estrategia de cribado utilizada para la detección de la población de riesgo para trisomía 21 durante el segundo trimestre es el sonograma genético (semana 18-20), que consiste en la identificación de marcadores ecográficos entendiendo éstos como alteraciones estructurales fetales que funcionan como indicadores relativamente específicos, aunque no diagnósticos, de una determinada anomalía y que

permiten individualizar el riesgo (tales como el húmero y el fémur cortos, pielectasia, foco cardiaco ecogénico, intestino ecogénico, ventriculomegalia, quistes de plexos coroideos o pliegue nucal, entre otros). Pero si usamos solamente el riesgo de los marcadores ecográficos de segundo trimestre, no se discrimina de manera eficaz entre los fetos sanos y los afectados ya que tiene una tasa de detección del 69% con una tasa de falsos positivos del 5%¹⁶. Por ello, numerosos autores defienden lo que se denomina como cálculo individual del riesgo, considerando que estos marcadores del segundo trimestre son factores de riesgo independientes de los test de cribado aplicados previamente a la gestante. Así, los marcadores fetales menores y las anomalías encontradas en la ecografía de las 18-20 semanas modifican el riesgo establecido por un cribado previo o por la edad. De esta manera, aceptando una tasa de falsos positivos del 5%, la tasa de detección de síndrome de Down aumenta de un 81% a un 90% para el test combinado, de un 81% a un 90% para el test cuádruple, y del 93 al 98% para el test integrado¹⁶. En ausencia de marcadores menores ecográficos, se debe aplicar un *likelihood ratio* negativa de 0,5²².

Existen también métodos de cribado secuenciales, realizados en los dos trimestres, que son los denominados test integrado (TN + PAPP-A en primer trimestre + test cuádruple en el segundo trimestre), con una tasa de detección del 93%, con tasa de falsos positivos del 5% para los autores del estudio FASTER¹⁶ y test serológico integrado (PAPP-A en el primer trimestre y cuádruple test en el segundo trimestre).

En nuestro centro, la selección de la población de riesgo se realiza mediante el cribado combinado del primer trimestre (edad materna + TN + β -HCG + PAPP-A). Cuando éste no es posible, se realiza el doble test (AFP + β -HCG) como cribado del segundo trimestre.

Objetivo

Evaluar la efectividad diagnóstica del cribado del segundo trimestre que aplicamos en nuestro centro (doble test) en los años 2007, 2008 y 2009.

Material y métodos

Hemos analizado todos los doble test (AFP + β -hCG) solicitados en gestantes entre semana 15 y 19 de edad gestacional al laboratorio del hospital La Mancha Centro, entre el 1 de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2009. En total hemos obtenido una muestra de 1.296 doble test.

Hemos considerado resultado positivo del doble test cuando obtenemos un riesgo bioquímico para trisomía 21 $\geq 1/270$.

Hemos investigado el número de fetos afectados de trisomía 21 entre todas las pacientes sometidas al doble test en este periodo de tiempo, bien mediante el cariotipo fetal obtenido mediante alguna técnica invasiva o bien mediante los cariotipos solicitados por pediatría en los recién nacidos. En algunos casos, dicha información se ha obtenido telefónicamente de los familiares. De esta manera, hemos obtenido información de todos los neonatos que se sometieron al doble test.

Tabla 1 Distribución de la trisomía 21 según el resultado del doble test

	Trisomía 21	Sin trisomía 21	Total
Cribado 2.º T + (alto riesgo)	VP = 0	FP = 100	Total cribado + = 100
Cribado 2.º T – (bajo riesgo)	FN = 2	VN = 1194	Total cribado – = 1.196
Total	Total trisomía 21 = 2	Total sin trisomía 21 = 1.294	Total = 1.296

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

Hemos calculado con dichos datos la sensibilidad de dicho test, así como la especificidad, la tasa de falsos positivos y negativos y el valor predictivo positivo y negativo.

Resultados

En el periodo analizado en nuestro centro se asistieron un total de 4.519 partos. De todas estas gestantes se han realizado un total de 1.296 doble test en el segundo trimestre (28%), siendo éstas las gestantes a las que no se les pudo realizar el cribado combinado del primer trimestre bien por edad gestacional en la primera ecografía > 14 semanas o por no realización de analítica entre la semana 9 y 11.

La distribución de test positivo/negativo en relación con los casos detectados de síndrome de Down se muestra en la [tabla 1](#).

De los 100 test que se consideraron positivos (riesgo $\geq 1/270$) no se diagnosticó ningún caso de trisomía 21, por tanto, la tasa de detección obtenida para la trisomía 21 fue del 0% (con IC del 95%, 0-84%).

Entre los test con resultado negativo (riesgo < 1/270) que fueron 1.196, se confirmaron al nacimiento 2 casos de recién nacidos afectados de síndrome de Down. Así, nuestra prueba de cribado en nuestra población tiene una especificidad del 92,27% (IC del 95%, 90,78-93,77%); una tasa de falsos positivos del 7,7% (IC del 95%, 6,2-9,2%); un valor predictivo positivo (VPP) del 0% (IC del 95%, 0-3,6%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 99,8% (IC del 95%, 99,4-100%).

Discusión

El test de cribado más apropiado, por definición, para el síndrome de Down debe ser el que tenga menor tasa de falsos positivos y mayor tasa de detección.

El desarrollo de marcadores en suero materno y de marcadores ecográficos como cribado hicieron posible ofertar a las gestantes un test de cribado no invasivo para estimar el riesgo de tener un feto con síndrome de Down o trisomía 18 y así determinar cuando era aconsejable realizar una prueba invasiva.

Así el cribado bioquímico en el segundo trimestre de la gestación fue descrito en 1988⁶. La edad materna combinada con marcadores bioquímicos en suero materno nos permite detectar alrededor del 65% de los fetos afectados de trisomía 21, seleccionando un 5% de las gestaciones no afectadas, tal y como habían establecido los modelos matemáticos como aceptable²³.

Al analizar en nuestra población las tasas de detección de trisomía 21 obtenidas con el cribado del segundo trimestre que aplicamos (doble test) hemos comprobado que los resultados no son satisfactorios, ya que tenemos una tasa de

detección del 0% con una tasa de falsos positivos del 7,7%. Así, a estas gestantes se les ofrecía una prueba invasiva sometiéndolas a un riesgo de pérdida fetal innecesaria. A pesar de ello, tenemos que tener en cuenta que nuestros datos son limitados debido al pequeño tamaño muestral.

Si analizamos nuestros hallazgos con lo publicado por otros autores podemos darnos cuenta de que nuestros resultados no coinciden, ya que en la bibliografía se documentan unas tasas de detección adecuadas para este test: Gilbert¹⁵ tiene una tasa de detección del 60%, con una tasa de falsos positivos del 5%; para Fortuny et al²³ presenta una tasa de detección del 65%, con una tasa de falsos positivos del 11%; Muller²⁴ describe una tasa de detección del 71%, con una tasa de falsos positivos del 6,4%, y el estudio SURUSS¹¹ obtiene una tasa de detección del 85%, con falsos positivos del 13,1%.

La estrategia de cribado ideal en nuestra población sería la realización universal del cribado combinado del primer trimestre, que es el cribado que tenemos implantado, y la aplicación del test cuádruple como cribado bioquímico en el segundo trimestre en las gestantes en las que no se pueda realizar el anterior. De esta manera, podríamos conseguir las mejores tasas de detección con el menor porcentaje de falsos positivos. No obstante, dada la imposibilidad de la aplicación en nuestro centro del test cuádruple, hemos optado por la realización del cálculo individual del riesgo mediante el sonograma genético. Los resultados deberán ser analizados en el futuro.

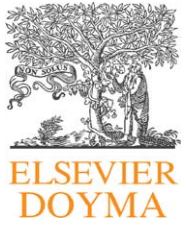
Conclusiones

La mayor rentabilidad diagnóstica de los nuevos métodos de cribado de síndrome de Down ha relegado al doble test a una segunda línea. En nuestro centro, los resultados de la aplicación del doble test en segundo trimestre son insatisfactorios, por lo que no consideramos adecuada su aplicación rutinaria a las gestantes sin cribado previo. Esta estrategia de cribado debería sustituirse por el test cuádruple bioquímico. Ya que en nuestro centro no es posible su implantación, hemos optado por la realización del cálculo individual del riesgo mediante el sonograma genético. Los resultados se evaluarán en el futuro.

Bibliografía

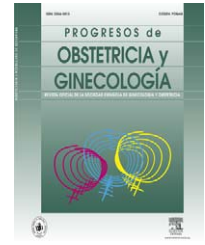
1. Nicolaidis KH, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation; 2004.
2. ACOG. Practice Bulletin N. (88, december 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007;110:1459.
3. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med.* 1959;143:256–65.
4. Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT. Fundamentos de obstetricia. SEGO; 2008.

5. Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. *J Med Screen.* 2003;10:107–11.
6. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alphaprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:886–94.
7. Bogart MH, Panadian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987;7:623–30.
8. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J.* 1988;297:883–7.
9. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, et al. Maternal serum Down syndrome screening free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1248–53.
10. Van Lith JMM, Pratt JJ, Beehuis JR, Mantingh A. Second trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1992;12:801–6.
11. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Schneyer AL, Tumber MB, Knight GJ, et al. Maternal serum dimeric inhibin is elevated in Down syndrome pregnancy. *Am J Hum Genet.* 1994;55:A9.
12. Spencer K, Wallace EM, Ritoe S. Second trimester dimeric inhibin-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn.* 1996;16:1101–10.
13. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome. The results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10:56–104.
14. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First and second trimester evaluation of risk for fetal aneuploidy (FASTER): Principal results of the NICHD multicenter Down Syndrome Screening Study. *N Engl J Med.* 2005;353:2001–11.
15. Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M, Van der Meulen JH. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ.* 2001;323:423–5.
16. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, et al. For the first and second trimester evaluation of risk (FASTER) Research Consortium. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet and Gynecol.* 2009;114:1189–96.
17. Brambati B, Simoni G, Bonachi I, Piceni L. Fetal chromosomal aneuploidies and maternal serum AFP levels in the first trimester. *Lancet.* 1986;ii:165–6.
18. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med.* 1998;338:955–61.
19. Noble PL, Abaha HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynaecol.* 1995;6:390–5.
20. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet.* 1990;336:1133.
21. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304:867.
22. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy. SOGC Clinical Practice Guideline. N.º 187. February 2007.
23. Fortuny A, Farré MT, Borrell A, Casals E, Mercadé I, Serés A, et al. Cribado bioquímico y ecográfico de aneuploidía fetal en el segundo trimestre de la gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2004;47:257–63.
24. Muller F, Forestier F, Dungeon B. Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. *Prenat Diagn.* 2002;22:925–9.



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Pronóstico de pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía en un sistema privado extra de salud

Juan José Grau de Castro^{a,*}, Carlos Caso García^b, Gabriel Zanón Navarro^a,
Araceli Rodríguez López^b, Xavier González Farré^a y Albert Biete Solá^a

^a Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Ginecología y Reproducción, Clínica Sagrada Familia, Barcelona, España

Recibido el 13 de octubre de 2010; aceptado el 28 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Cirugía curativa;
Pronóstico de cáncer;
Sistema sanitario privado

Resumen

Introducción: Muchas usuarias del sistema público de salud español contratan además un seguro privado para mejorar los controles ginecológicos y exploraciones rutinarias como mamografía anual. Analizamos retrospectivamente el pronóstico de estas pacientes cuando son diagnosticadas de cáncer de mama y se tratan con cirugía de intención curativa.

Material y métodos: Se analizan la supervivencia global y los factores pronósticos de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sin metástasis tratadas con cirugía curativa en el contexto de un tratamiento multidisciplinario, remitidas a una consulta de oncología médica dentro de un sistema sanitario privado extra.

Resultados: Entre 1994 y 2009 se analizaron 395 pacientes con cáncer de mama. Treinta y ocho tenían metástasis al diagnóstico y 357 pudieron tratarse con cirugía curativa: conservadora en 265 casos y mastectomía en 92. Con mediana de seguimiento de 64 meses, la tasa de supervivencia a 5 años era 91%: 97% para estadios I, 94% para estadios II, y 77% para estadios III. En las que se diagnosticaron por mamografía sistemática fue del 96 frente al 86% en las que acudieron al ginecólogo por autopalpación de tumor u otros síntomas ($p = 0,0159$). En el 74% se realizó tratamiento conservador con mejor supervivencia frente al 26% que se realizó mastectomía ($p = 0,0024$). Pacientes con receptores positivos tuvieron mejor supervivencia que con receptores negativos ($p = 0,0264$) y este fue el único factor pronóstico independiente en el análisis multivariado de Cox.

Conclusiones: Las pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía de intención curativa en un sistema sanitario privado tienen alta tasa de curación probablemente por tener un diagnóstico en fase precoz.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjgrau@ub.edu (J.J. Grau de Castro).

KEYWORDS

Breast cancer;
Definitive surgery;
Cancer prognosis;
Private health insurance

Prognosis of patients with breast cancer treated with definitive surgery in a private health insurance system**Abstract**

Introduction: Many women enrolled in the Spanish National Health Service also take out private health insurance to improve gynecological follow-up and complementary examinations, such as annual mammograms. We analyzed the cure rate of these patients when diagnosed with breast cancer and treated with surgery with curative intent.

Material and methods: Both overall survival and prognosis were analyzed in patients with breast cancer without metastases referred to a private oncology facility and treated with definitive surgery in the context of multidisciplinary treatment.

Results: Between 1994 and 2009, 395 patients with breast cancer were analyzed. Thirty-eight had metastases at diagnosis and 357 could be treated with definitive surgery: conservative in 265 patients and mastectomy in the remaining 92. The median follow-up was 64 months and the 5-year survival rate was 91%: 97% for stage I, 94% for stage II and 77% for stage III. In women diagnosed by mammography, the 5-year survival rate was 96% versus 86% for women consulting a gynecologist after self palpation or for other symptoms ($p = 0.0159$). Treatment was conservative in 74%, with better survival than in the remaining 26% who were treated with mastectomy ($p = 0.0024$). Survival was greater in patients with positive hormone receptors than in those with negative hormone receptors ($p = 0.0264$). Hormone receptor status was the only independent prognostic factor in multivariate Cox analysis.

Conclusions: Patients with breast cancer treated with definitive surgery in a private health insurance system have high cure rate, possibly because they are diagnosed in an early stage.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tasa de curación a los 5 años en España de pacientes con cáncer de mama se estima en un 70%, cifra muy similar al resto de Europa¹.

La mayoría de estas pacientes se tratan bajo un sistema público de sanidad universal para todos los ciudadanos (estilo europeo). Muchos usuarios de la Sanidad Pública contratan además un seguro médico extra que les permite acceder con mayor rapidez a las pruebas diagnósticas y a las visitas médicas. Estas empresas ofrecen servicios sanitarios a cambio de una cuota mensual (estilo americano). En el caso del cáncer de mama, ofrecen la posibilidad de diagnóstico rápido mediante pruebas de imagen y biopsia con acceso de la cirugía curativa que en general se consigue en el plazo de una semana.

Sin embargo, no existen datos sobre el efecto que puede ofrecer este sistema privado en la supervivencia de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.

Por este motivo, realizamos un estudio retrospectivo de pacientes enviadas a una consulta de oncología para tratamiento de tumores de mama en un sistema privado extra de salud en las cuales estaba indicado el tratamiento quirúrgico con intención curativa. Se pretende analizar las características de estas pacientes, su estadio al diagnóstico, su tratamiento y su relación con la evolución clínica y supervivencia de las pacientes de tal manera que estos resultados sirvan de punto de partida para poder comparar en el futuro con los publicados por otros autores en grupos de pacientes similares.

Pacientes y métodos**Pacientes**

Se incluyen todas las pacientes consecutivas con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama, remitidas a un especialista en oncología médica para tratamiento multidisciplinario. Se han seguido las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama del *National Comprehensive Cancer Network* y las *ESMO Clinical Recommendations*²⁻⁴ teniendo en cuenta las actualizaciones anuales.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas se han considerado como a demanda del paciente cuando había algún síntoma y pruebas de cribado diagnóstico sistemático como la mamografía anual en mujeres mayores de 40 años solicitadas por su ginecólogo de referencia sin existir síntomas. La revisión rutinaria anual por el ginecólogo incluyó exploración física dirigida a descartar tumores mamarios y exploración ginecológica completa incluyendo ecografía ginecológica y citología vaginal.

Diferenciamos 2 grupos de pacientes: aquellas que notaron un tumor u otra alteración mamaria por autopalpación (sintomáticas) y las que lo detectó el médico mediante exploración rutinaria.

Al diagnóstico se determinó la histología del tumor, los receptores hormonales, y otros marcadores biológicos como el gen HER2 para saber si estaba sobreexpresado (positivos) o no sobreexpresado (negativos). Se consideró positivo HER2

3+/- por inmunohistoquímica (IHQ). En caso de duda y en todos los casos 2+/- se realizó otra determinación mediante la prueba FISH.

Tratamientos

El tratamiento multidisciplinario se ha considerado como intención curativa dependiendo del estadio del tumor en el momento del diagnóstico.

La cirugía en estadios iniciales de cáncer se realizó de forma sistemática tumorectomía con vaciado axilar o análisis del ganglio centinela seguido de radioterapia excepto en casos de tumores multifocales o en tumores mayores de 3 cm de diámetro que se realizó mastectomía radical modificada (MRM). La técnica de ganglio centinela se aplicó a todas las pacientes a partir de 2004 cuando no había evidencia clínica de afectación axilar tras la biopsia de carcinoma infiltrante. Cuando el ganglio centinela fue positivo para carcinoma se realizó linfadenectomía axilar^{5,6}.

La MRM se completó con la reconstrucción mamaria completa inmediata cuando fue posible a partir de 1998.

La radioterapia adyuvante sobre áreas ganglionares locoregionales se realizó sobre pacientes con 4 o más ganglios afectados de tumor en el vaciado axilar y en cualquier T3, T4.

La quimioterapia adyuvante se administró sin antraciclina en estadio I hasta 2002. A partir de esa fecha (y antes de esa fecha en estadios II y III) se utilizó quimioterapia adyuvante basada en antraciclina^{7,8}. En caso de adenopatías axilares afectadas, se añadió taxanos (paclitaxel o docetaxel) a partir de 2004⁹⁻¹¹.

La hormonoterapia adyuvante consistió en tamoxifeno 20 mg/día por 5 años para premenopáusicas¹². En posmenopáusicas se prefirió la asociación de 2 años de tamoxifeno seguido de 3 años más de exemestano¹³. En casos de intolerancia a exemestano se administró anastrozol o letrozol. Se añadió letrozol adyuvante entre el quinto y el décimo año tras 5 años de tamoxifeno adyuvante en todas las pacientes posmenopáusicas que no habían recibido otros inhibidores de aromatas a partir de 2004¹⁴.

Se añadió trastuzumab intravenoso adyuvante cada 3 semanas durante un año en pacientes con HER2 positivo por IHQ o por método FISH a partir de 2005¹⁵.

En tratamiento neoadyuvante se utilizó quimioterapia basada en antraciclina, taxanos o trastuzumab según indicadores biológicos.

Estadística

Se utilizó la estadística descriptiva para definir las características de los pacientes. Se usaron pruebas paramétricas y no paramétricas como la t de Student y la ji cuadrado para establecer diferencias en las características de pacientes. Para el análisis univariado de la supervivencia y del intervalo libre de la enfermedad así como la duración de la respuesta o la supervivencia libre de progresión se utilizó las curvas de Kaplan y Meier comparadas con el log rank test. La supervivencia se analizó desde la primera biopsia de carcinoma hasta la fecha de fallecimiento. Para el análisis multivariado de factores pronósticos se utilizó el test de Cox. Todos los resultados se analizaron según la intención de tratamiento.

Resultados

Características generales

Entre 1994 y 2009 fueron remitidos a oncología médica 916 pacientes consecutivos de los que 461 tenían un tumor mamario.

Pertenecían a distintos seguros privados principalmente DKV seguros, Asistencia Sanitaria Colegial y Aresa-Mutua Madrileña.

Todos tenían diagnóstico histológico o citológico de carcinoma infiltrante de mama y remitidos para valoración multidisciplinaria o seguir tratamiento complementario de radioterapia o quimioterapia con o sin hormonoterapia según indicación.

Características de los pacientes

De 461 pacientes con tumores mamarios, 33 acudieron solo a valorar una segunda opinión y no se han incluido en este análisis.

De los 428 pacientes restantes, otras 33 (8%) tenían carcinoma in situ y fueron eliminadas de este estudio. Las restantes 395 pacientes que fueron diagnosticadas de carcinoma invasivo, 38 estaban en estadio IV con metástasis a distancia por lo que se eliminaron también del estudio (fig. 1).

La mediana de edad de las 357 pacientes en estudio fue 55 años con extremos entre 29 y 88 años.

El tumor se diagnosticó en mama derecha en 172 (48%) en la mama izquierda 181 (51%) pacientes o bilateral en 4 pacientes (1%).

La histología más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante en 312 (87%) pacientes, seguido de carcinoma lobulillar en 36 (10%) pacientes y otras histologías en 9 (3%) pacientes. De estas últimas, 3 fueron carcinoma tubular infiltrante, 2 carcinoma infiltrante de tipo coloide, 2 carcinoma papilar infiltrante, un carcinoma mucinoso y un carcinoma medular infiltrantes.

La mediana de todos los diámetros máximos de los tumores fue de 1,8 cm con una variación entre 0,1 y 10 cm.

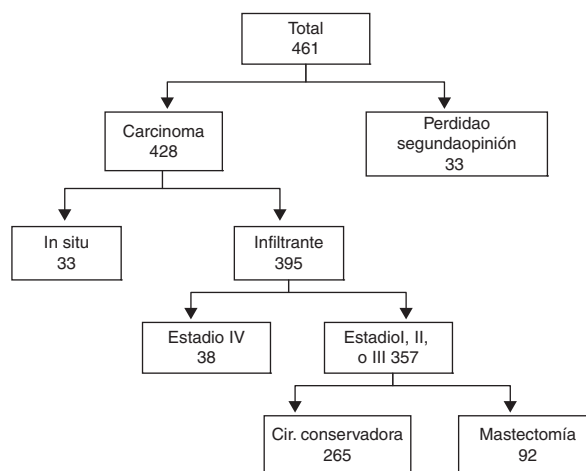


Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes con tumor mamario tratadas con cirugía curativa.

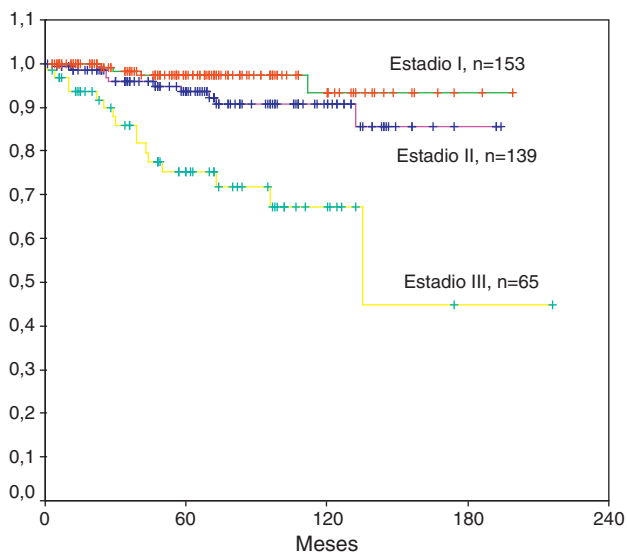


Figura 2 Curvas de supervivencia global según estadio al diagnóstico.

En 288 (81%) pacientes los receptores hormonales fueron positivos. Fueron negativos en 61 (17%) pacientes y desconocidos en 8 (2%).

El oncogén HER2 se determinó en 251 pacientes (70%) a partir de 2000 además de en algunas pacientes previas de forma retrospectiva. De las 251 pacientes en que se determinó HER2, éste fue positivo en 54 (21%) y negativo en las restantes 197 (79%).

La mediana de seguimiento de las pacientes vivas fue de 64 meses. La tasa de pacientes vivas a los 5 años fue del 91%. Según el estadio la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años era del 97% para estadios I, 94% para estadios II, y 77% para estadios III (fig. 2).

Cirugía

De 357 pacientes con carcinoma infiltrante no metastásico, 131 (37%) se detectó un bulto o tumoración mamaria por lo cual consultaron con su ginecólogo. En 226 (63%) pacientes, el diagnóstico lo hizo el ginecólogo mediante mamografía y otras pruebas de imagen como ecografía mamaria o resonancia magnética nuclear. En la tabla 1 se especifica el estadio al diagnóstico dependiendo de la existencia o no de síntomas previos. Sin síntomas las pacientes se diagnosticaron en estadio I (59%), II (37%) o III (4%), mientras que cuando acudieron a su ginecólogo por síntomas, los diagnósticos fueron estadio I (15%), II (43%) o III (42%), siendo las diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,0001$. En

Tabla 1 Estadio en el momento del diagnóstico según síntomas

ESTADIO	SIN SÍNTOMAS	AUTO-PALPACIÓN	χ^2
I	59%	15%	$p < 0,0001$
II	37%	43%	
III	4%	42%	
TOTAL	100%	100%	

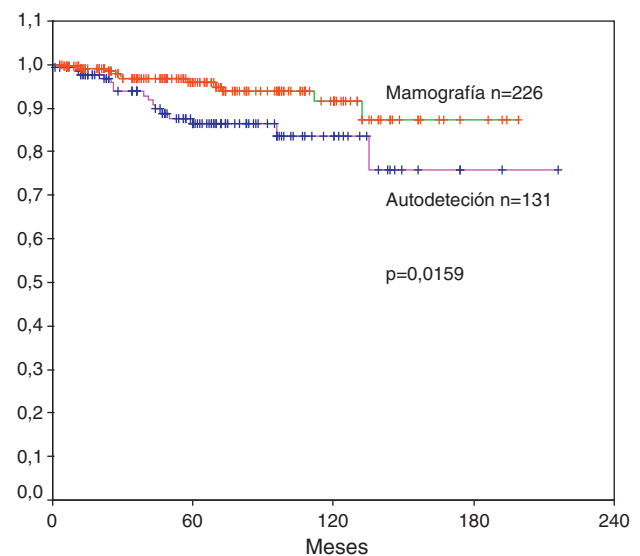


Figura 3 Supervivencia según diagnóstico: autodetección o por mamografía rutinaria.

pacientes sin síntomas, la probabilidad de estar vivas a los 5 años fue del 96% y a los 10 años de seguimiento fue superior al 90%. Su supervivencia es significativamente mejor que en aquellas pacientes que acudieron a su ginecólogo tras auto-detectarse una tumoración u otro síntoma de tumor mamario (cambios en el pezón, inflamación cutánea, etc.) en las cuales, la probabilidad de estar vivas a los 5 años fue del 86% y a 10 años fue superior al 80%, $p = 0,0159$ (fig. 3).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejor supervivencia de las 295 (83%) pacientes diagnosticadas en estadio I o II frente a las 62 (17%) pacientes diagnosticadas en estadio III, $p < 0,0001$.

Las pacientes en estadio I o II obtuvieron la mejor tasa de curación a 10 años ya que fue del 90%, frente a una tasa inferior al 50% de curaciones en las diagnosticadas en estadio III.

En las 265 pacientes de 357 (74%) en las que se realizó tratamiento conservador la expectativa de vida a los 10 años era superior al 95% y la supervivencia global significativamente mejor que en las 92 pacientes (26%) en las que se realizó MRM ($p = 0,0024$) (fig. 4). De las 92 pacientes en que se realizó mastectomía en 21 de ellas se complementó con reconstrucción inmediata con prótesis al momento de la cirugía radical. No se han observado diferencias significativas en la supervivencia de estas pacientes comparada con las que se realizó reconstrucción diferida o no se realizó reconstrucción.

Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante

En 34 de 264 (13%) pacientes que recibieron quimioterapia para el tumor primario se administró quimioterapia de inducción o neoadyuvante como estrategia en el tratamiento inicial debido a la extensión tumoral localmente avanzada. En todos los casos se utilizó quimioterapia basada en antraciclinas y a partir de 1999 se añadieron taxanos y trastuzumab (a partir de 2004) en caso de ser HER2 positivo. La tasa de supervivencia libre de enfermedad fue superior al 75% a los 5

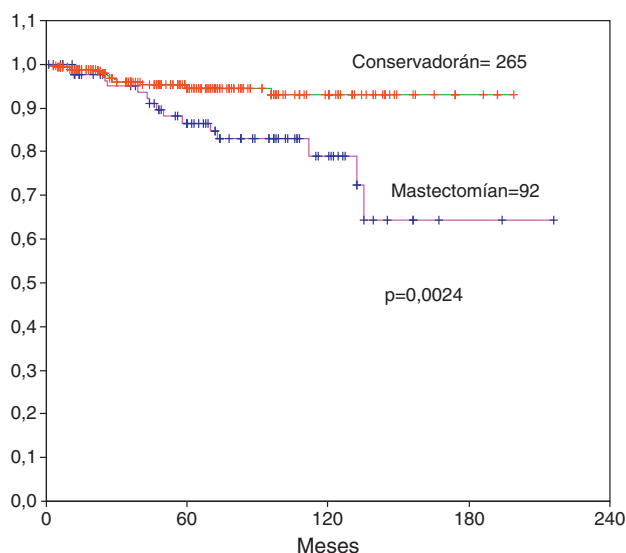


Figura 4 Supervivencia de pacientes tratadas con mastectomía o con cirugía conservadora.

años en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, lo que sugiere el buen pronóstico alcanzado con esta estrategia de iniciar tratamiento con quimioterapia.

De 230 pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante, 85 (37%) recibieron CMF, 101 (44%) antraciclinas de base, 26 (11%) antraciclinas más taxanos y 18 (8%) antraciclinas más taxanos más trastuzumab por un año por sobreexpresión de HER2 a partir de 2004. Las curvas de supervivencia según tratamiento fueron similares y no se detectaron diferencias significativas entre ellas, lo cual sugiere una adecuación excelente entre la valoración del pronóstico inicial y la selección del tratamiento adyuvante más adecuado.

Hormonoterapia adyuvante

De las 357 pacientes con carcinoma infiltrante, 271 (76%) eran posmenopáusicas. De éstas, 46 pacientes eran receptoras hormonales negativas y en 6 pacientes fueron receptoras hormonales desconocidas. La supervivencia global fue significativamente superior en las pacientes con receptores positivos frente a pacientes con receptores negativos, $p = 0,0264$. La hormonoterapia adyuvante para posmenopáusicas consistió en tamoxifeno 20 mg/día por 5 años en 66 (30% de posmenopáusicas con receptores positivos) pacientes, tamoxifeno durante 2 años seguido de exemestano durante 3 años más en 107 (50%) pacientes, combinación de tamoxifeno durante 5 años seguido de otros 5 años más de letrozol en 24 (11%) pacientes (si no habían recibido inhibidores de aromatasa previamente), y anastrozol en 18 (8%) pacientes. En 4 (1%) pacientes con receptores positivos no se administró hormonoterapia por negativa de la paciente.

Al comparar la supervivencia de los 2 grupos más numerosos de pacientes tratadas con hormonoterapia adyuvante en posmenopáusicas observamos una significación estadística en la supervivencia global a favor de las pacientes que recibieron tamoxifeno más exemestano sobre las tratadas con tamoxifeno solo, $p = 0,0490$ (fig. 5).

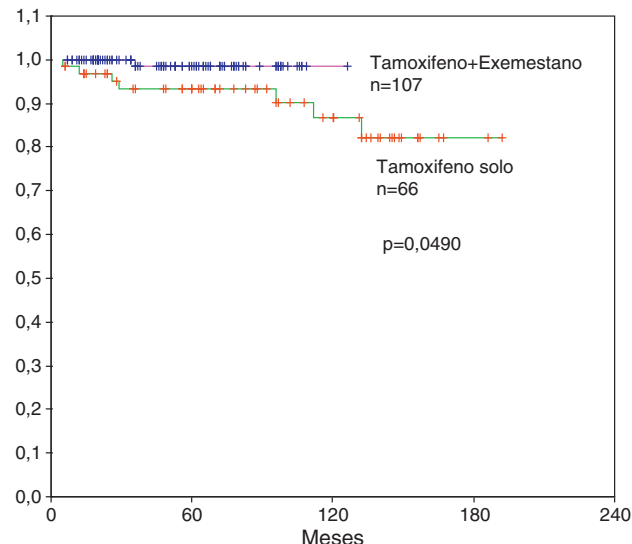


Figura 5 Supervivencia global comparando pacientes posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno frente a tratadas con tamoxifeno más exemestano.

Expresión de HER2

De 254 pacientes en las que se pudo determinar HER2, en 200 no se observó sobreexpresión (negativos) de las cuales se observaron 9 fallecimientos por recidiva tumoral. En otras 54 pacientes se determinó sobreexpresión (positivos) de las cuales 6 fallecieron. La comparación de supervivencia entre ambos grupos mostró una tendencia a la significación estadística a favor de las negativas sobre las positivas, $p = 0,0621$. Las pacientes HER2 positivo obtuvieron una alta tasa de curación a 5 años (84%) probablemente por el efecto compensador del tratamiento con trastuzumab.

Análisis multivariado de Cox

En el análisis multivariado de Cox incluyendo todas las variables codificadas que habían mostrado significación estadística en el análisis univariado, autopalpación versus diagnóstico mamográfico, estadio I o II frente a estadio III, sobreexpresión de HER2 frente a no sobreexpresión o receptores hormonales positivos versus negativos, solo esta última variable continuó teniendo significación estadística ($p = 0,0019$).

Discusión

Lo primero que llama la atención de este grupo de pacientes es que dos terceras partes fueron diagnosticadas en estadios I o II. En un estudio realizado en un sistema público de salud en Granada los estadios iniciales sumaban un 37% de pacientes frente a un 83% de nuestra serie, aunque la forma de expresar los datos no es idéntica, la gran diferencia de ambos porcentajes sugiere un claro predominio de estadios iniciales en nuestro estudio¹⁶. En el citado estudio realizado en un hospital público, se publica la supervivencia a los 5 años según la extensión de T1N0; T2-3N0; T1-3N+; o bien, T4

cualquier N, en todos los casos con M0. Las tasas de pacientes vivas son 98,6, 81,7, 65,8 y 62,7%, respectivamente, mientras que en nuestro estudio cuando analizamos los estadios por esa misma clasificación son 98,0, 95,8, 89,5 y 81,5 respectivamente. Aunque los estadios más avanzados parecen tener mejor pronóstico en nuestro estudio, los 2 grupos de pacientes no son estadísticamente comparables. El diagnóstico precoz se puede relacionar con el buen pronóstico que tienen estas pacientes con una tasa de curación superior al 90%. En el momento del estudio publicado en Granada y en la mayor parte de la duración del nuestro, no existía una campaña institucional de cribado de cáncer de mama por lo que no ha podido influir en los resultados de supervivencia. La detección de tumor de mama sin clínica durante la exploración mamográfica rutinaria muestra la eficacia del sistema privado de asistencia que ofrece la posibilidad de conseguir tasas altas de curación del cáncer de mama mediante la eficacia en el cribado de neoplasia y la aplicación del mejor tratamiento multidisciplinario considerado como estándar en cada momento. Esto sería especialmente útil en aquellos lugares donde la sanidad pública no ofrezca un programa de detección precoz del cáncer de mama.

Se puede considerar que es un cribado oportunista en un grupo de personas especialmente predispuestas a conseguir un diagnóstico precoz de cáncer de mama.

Los datos expuestos sugieren que este buen pronóstico puede atribuirse a una mayor motivación por parte de las pacientes, que las lleva a hacerse revisiones periódicas con alto grado de cumplimiento y de disciplina, pero también a una respuesta rápida y eficaz del sistema sanitario privado.

Por otro lado, estos buenos resultados en la supervivencia se consiguen aplicando los avances en terapia oncológica en general y en el tratamiento quirúrgico conservador menos traumático para las pacientes (aunque más laboriosa para el cirujano) y demuestra que la aplicación práctica de los conocimientos que obtenemos con los ensayos clínicos ofrecen los buenos resultados esperados en una población de pacientes no seleccionada¹⁷.

Por ejemplo, llama la atención que pacientes con un relativo mal pronóstico por tener cáncer localmente avanzado, cuando se aplica quimioterapia neoadyuvante consiguen tasas de curación superiores al 80% o que pacientes con sobreexpresión del gen HER2 tienen un relativo buen pronóstico tras la administración de trastuzumab adyuvante, o que pacientes posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno seguido de exemestano adyuvante tienen un pronóstico superior al 95% de estar libres de enfermedad a los 5 años de la cirugía.

Como en todo estudio retrospectivo, quedan muchas incógnitas por aclarar y por analizar como la repercusión psicológica de los tratamientos eficaces y más conservadores o la comodidad que puede ofrecer un sistema privado de salud que podrían añadir ventajas complementarias a las que hemos expuesto.

Nuestros datos son novedosos porque por primera vez se aportan datos sobre tasa de curación del cáncer de mama utilizando recursos sanitarios privados en pacientes que también podrían usar los servicios de un sistema público y pone de manifiesto que en la práctica cotidiana la utilización de la información sobre diagnóstico precoz y tratamiento

multidisciplinario que se ha obtenido de ensayos clínicos ofrece altas tasas de curación en cáncer de mama operable.

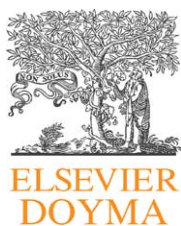
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. Informe SEOM. La situación del cáncer en España 1975-2006. Informe del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de ciencia e innovación. Madrid, junio 2009. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>
2. Capocaccia R, et al. EUROCARE4. Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002: The EUROCARE 4 study. *Eur J Cancer*. 2009;45:901-1094.
3. NCCN. Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2002.
4. Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 2):S7-9.
5. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C, Grupo de Expertos. Consensus meeting on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Spanish society of mastology and breast disease. *Cir Esp*. 2007;82:146-9.
6. Zanón G, Vidal-Sicart S, Ortega M, Pahisa J, Velasco M, Fernandez PL, et al. Ganglio centinela en el carcinoma de mama. Estudio de 175 casos. *Progr Obstetr Ginecol*. 2002;45:30-8.
7. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, Camps C, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*. 2003;14:833-42.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
9. Alba E, Martín M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, Barnadas A, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol*. 2004;22:2587-93.
10. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2302-13.
11. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21:1431-9.
12. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1993-2000.
13. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081-92.
14. Goss PE, Ingle JN, Silvana Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmeno-

- pausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:1793–802.
15. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673–84.
 16. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Cobergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer.* 2003;106:416–22.
 17. Cowan DH. Vera Peters and the conservative management of early-stage breast cancer. *Curr Oncol.* 2010;17:50–4.



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Gestación heterotópica espontánea. Diagnóstico ecográfico precoz y asintomático

José Bou Serra*, Valentín Morán López y César Victoria Gomis

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Sagunto, Valencia, España

Recibido el 3 de octubre de 2009; aceptado el 28 de enero de 2011

Accesible en línea el 13 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Embarazo heterotópico;
Asintomático;
Diagnóstico ecográfico;
Laparoscopia

KEYWORDS

Heterotopic pregnancy;
Asymptomatic;
Transvaginal ultrasound
diagnosis;
Laparoscopic treatment

Resumen El embarazo heterotópico es una situación potencialmente fatal, que es raro que ocurra en una concepción natural, y más raramente todavía se diagnostica en ausencia de síntomas. Además, probablemente debido al bajo índice de sospecha de embarazo heterotópico en las gestaciones no estimuladas, el porcentaje de complicaciones clínicas graves (hemoperitoneo, rotura tubárica, abdomen agudo) es superior en este grupo de pacientes.

En nuestro caso se trata de una paciente nulípara de 33 años de edad, con gestación espontánea, que acudió a las 6 semanas y 3 días de amenorrea para su primer control rutinario, en ausencia de síntomas. El estudio ecográfico evidenció una imagen gestacional intraútero y otra junto a ovario derecho. Se realizó una laparoscopia con salpingectomía, incluyendo el embarazo ectópico. A las 38 semanas de gestación dio a luz un recién nacido sano sin complicaciones.

Es posible el diagnóstico de un embarazo heterotópico tras concepción natural, incluso en ausencia de síntomas. Es importante realizar una visualización sistemática de los anexos en la primera ecografía, que además de descartar la presencia de enfermedad ovárica, puede diagnosticar la presencia de un embarazo heterotópico, incluso en ausencia de síntomas y complicaciones.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Spontaneous heterotopic pregnancy. Early and asymptomatic transvaginal ultrasound diagnosis

Abstract Heterotopic pregnancy is a potentially fatal situation that rarely occurs in a natural conception. Diagnosis in the absence of symptoms is even more exceptional. Furthermore, due to the low index of suspicion of heterotopic pregnancy in natural conceptions, the incidence of serious clinical complications (hemoperitoneum, tubal rupture, acute abdomen) is greater in this group of patients.

We report the case of a 33-year-old primigravida with a spontaneous pregnancy who attended her first prenatal visit at 6 weeks and 3 days of amenorrhea. The patient was asymptomatic. Vaginal ultrasound scan showed two gestational sacs, an intrauterine sac and an extrauterine sac

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josebou@comv.es (J. Bou Serra).

next to the right ovary. A laparoscopic right salpingectomy was performed to remove the ectopic pregnancy. A healthy neonate was delivered at 38 weeks' gestation without complications.

Heterotopic pregnancy can be diagnosed after spontaneous conception, even in asymptomatic patients. It is important to carry out routine examination of the adnexae in the first ultrasound scan to exclude ovarian disease and diagnose (or exclude) the presence of asymptomatic heterotopic pregnancy.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Descripción del caso

Paciente de 33 años de edad que cursa su primera gestación con amenorrea de 6 semanas y 3 días. Como antecedentes familiares consta un embarazo gemelar bicigótico en abuela materna. Antecedentes personales sin interés. Acude a realizarse el primer control del embarazo encontrándose asintomática. Al practicar la ecografía se observa el útero en retroflexión, con mioma intramural en cara posterior de 20 mm, un saco intraútero de 13 mm, acorde a la edad gestacional, con vesícula vitelina y botón embrionario de 1,5 mm sin presencia todavía de latido cardiaco (fig. 1). Junto al ovario derecho se observa una imagen que llama la atención, redondeada, de 17 mm, ecorrefringente, con zona anecoica ovoide en su interior de 5 mm y, dentro de la misma, pequeño anillo que se asemeja a una vesícula vitelina, pero de menor tamaño que la observada intraútero (figs. 2 y 3). No se observa líquido libre abdominal. Ante la sospecha de posible gestación heterotópica y estando la paciente libre de síntomas, salvo los habituales al comienzo de la gestación, se decide repetir la ecografía en una semana para confirmar o descartar la posibilidad del embarazo heterotópico. Acude 7 días más tarde para repetir la ecografía permaneciendo asintomática, sin dolor abdominal. En esta nueva exploración se observa un embrión intraútero de 6,9 mm con latido cardiaco. Junto al ovario derecho se hace

evidente la existencia de una gestación ectópica, describiendo una imagen ovoidea de 21 mm, en cuyo interior se observa un saco gestacional de 15 mm, vesícula vitelina, y embrión de 3,5 mm con latido cardiaco positivo (fig. 4). Al aplicar el mapa Doppler color se observan vasos de pequeño calibre alrededor del halo hiperrefringente.

Con el diagnóstico de embarazo heterotópico tras ciclo ovárico espontáneo, y con la paciente asintomática, se decide tratamiento quirúrgico con laparoscopia. Con este fin se traslada al hospital de referencia donde se realiza la intervención. En la misma se observa la trompa derecha dilatada, con presencia de gestación ectópica en su interior, practicando salpingectomía unilateral mediante coagulación bipolar y corte.

El embarazo intrauterino transcurre sin problemas hasta el parto, en la semana 39, naciendo un varón de 3.200 g, Apgar 9/10.

Comentario

El diagnóstico de embarazo heterotópico (coexistencia de embarazo intrauterino y ectópico) es poco frecuente. Aparece en una de cada 30.000 gestaciones naturales y en el 1% de las conseguidas por FIV¹. La mayoría de casos son diagnosticados cuando la paciente acude por dolor abdominal.



Figura 1 Saco intraútero (amenorrea de 6 semanas y 3 días). Mioma intramural de 20 mm.

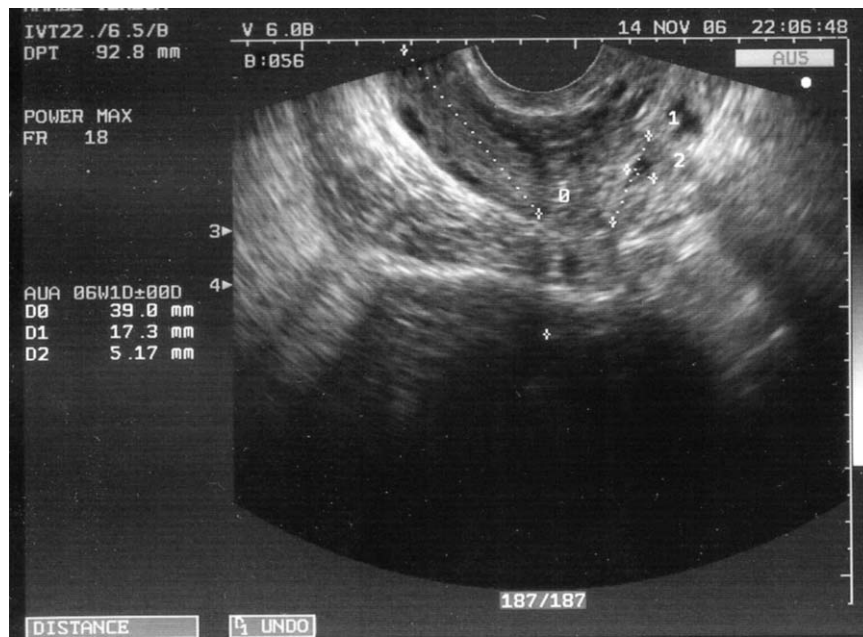


Figura 2 Gestación tubárica junto a ovario derecho (amenorrea de 6 semanas y 3 días).

Pero más raro todavía es diagnosticarlo cuando la paciente se encuentra asintomática. No hemos encontrado en la literatura médica ningún caso publicado de heterotópico tras ciclo ovulatorio natural que haya sido diagnosticado antes de presentar síntomas. Cuando se observa una gestación intrauterina espontánea, no se piensa en la posibilidad de un heterotópico, por lo que el diagnóstico se suele retrasar. De hecho, debido al bajo índice de sospecha de embarazo heterotópico en las gestaciones no estimuladas, el porcentaje de complicaciones clínicas graves (hemoperitoneo, rotura tubárica, abdomen agudo) es significativamente superior

respecto a las gestaciones conseguidas mediante estimulación ovárica o técnicas de reproducción asistida².

El tratamiento idóneo, tras el diagnóstico de un embarazo heterotópico, es la salpingectomía mediante laparoscopia². La seguridad de la laparoscopia durante la gestación está bien documentada³. No obstante, con frecuencia se practica una laparotomía debido al retraso en el diagnóstico⁴. Existen casos publicados de tratamiento conservador con instilación transvaginal de solución hiperosmolar en caso de heterotópico con trompa no rota, sin complicaciones para la gestación intrauterina⁵.

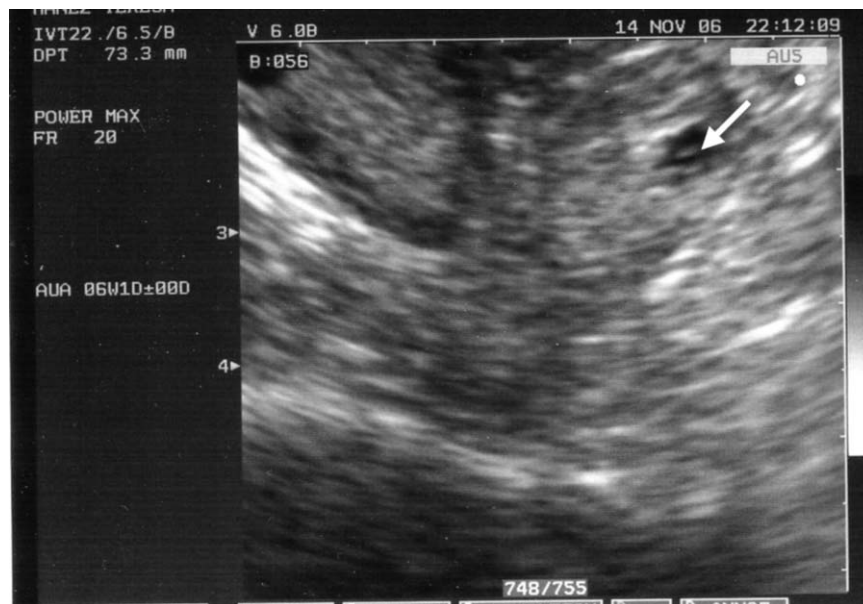


Figura 3 Detalle de la figura 2 (amenorrea de 6 semanas y 3 días). Imagen sospechosa de embarazo tubárico con vesícula vitelina en su interior (flecha).

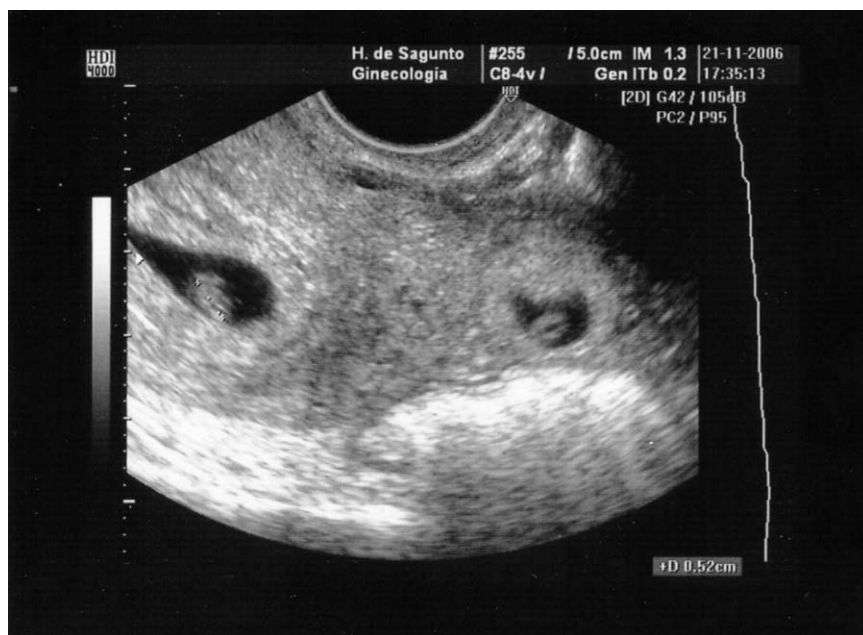


Figura 4 Amenorrea de 7 semanas y 3 días. Gestación intrauterina (izquierda de la imagen) con embrión de 5,2 mm y gestación tubárica (derecha de la imagen).

El pronóstico de la gestación intrauterina depende del diagnóstico precoz del componente ectópico. En caso de shock hipovolémico por rotura tubárica la viabilidad del embrión intrauterino disminuye de forma dramática².

Este caso nos lleva a enfatizar sobre la conveniencia de un estudio sistemático mediante la ecografía en las primeras etapas de la gestación. Una recomendación habitual es observar los anexos para descartar la existencia de tumoraciones o quistes ováricos. En este caso, la observación sistemática de los anexos durante la primera visita de la paciente nos condujo al hallazgo del embarazo tubárico, en una fase en la que todavía no se habían producido síntomas. Las ventajas del diagnóstico precoz del embarazo heterotópico son obvias ya que disminuye la morbilidad y mortalidad materna y fetal. En nuestro caso se evitó que la paciente sufriera los síntomas propios del embarazo ectópico, como por ejemplo el dolor abdominal, y además se impidió la posible hemorragia abdominal. En cuanto a la progresión de la gestación intrauterina, nos permitió mejorar el pronóstico, llegando al término sin incidencias.

Otra ventaja que supone el diagnóstico en una fase no complicada del componente ectópico, es que se puede llevar a cabo el tratamiento más idóneo y en las mejores condiciones. En este caso, se pudo trasladar a un hospital de refe-

rencia con disponibilidad de laparoscopia en el servicio de urgencias, donde se realizó la salpingectomía tras cumplir las pertinentes horas de ayuno.

Bibliografía

1. Tal J, Hadad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril.* 1996;66:1–12.
2. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, López de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril.* 2007;87:417–9.
3. Hanf V, Dietl J, Gagsteiger F. Bilateral tubal pregnancy with intrauterine gestation after IV-ET: therapy by bilateral laparoscopic salpingectomy; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;37:87–90.
4. Montilla F, Amar P, Boyer S, Karoubi R, Diquelou JY. Heterotopic pregnancy: a case report with a rare symptomatology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36:302–5.
5. Ocal P, Erkan S, Cepni I, Idil MH. Transvaginal ultrasound-guided aspiration and instillation of hyperosmolar glucose for treatment of unruptured tubal heterotopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276:281–3.



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Parto diferido del segundo gemelo

Narcís Masoller Casas*, Montserrat Palacio Riera, Mònica Martínez Terrón,
Aina Borrás Capó, Teresa Cobo Cobo y Eduard Gratacós Solsona

Servicio de Medicina Materno-Fetal/ICGON, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 9 de agosto de 2010; aceptado el 16 de noviembre de 2010

Accesible en línea el 12 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Embarazo múltiple;
Parto diferido;
Embarazo gemelar;
Parto pretérmino;
Parto inmaduro

KEYWORDS

Multiple pregnancy;
Delayed interval
delivery;
Twin pregnancy;
Preterm delivery;
Immature delivery

Resumen La incidencia de embarazos múltiples se ha incrementado en los últimos años. Las pacientes con embarazos múltiples están en riesgo de parto prematuro con una alta asociación a mortalidad y morbilidad perinatal.

El parto del primer gemelo en una gestación múltiple va normalmente seguido por el parto del siguiente en un corto periodo. Es raro observar un intervalo prolongado entre el parto de los dos fetos de un embarazo múltiple.

Nosotros reportamos 7 casos de embarazos múltiples con un parto diferido del segundo gemelo.

Basándonos en nuestra experiencia y en la revisión de la literatura, concluimos que el parto diferido del segundo gemelo en edades gestacionales extremas, con un control exhaustivo de las condiciones fetales y maternas, está recomendado para mejorar la supervivencia y disminuir la morbilidad en el segundo gemelo.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Delayed-interval delivery in twin pregnancy

Abstract The incidence of multiple pregnancies has increased in the last few years. Patients with multiple pregnancies are at risk of preterm delivery associated with high perinatal mortality and morbidity. Delivery of the first twin in a multiple gestation is usually followed by delivery of the second twin shortly thereafter. A prolonged interval between delivery of the fetuses in a multiple pregnancy is infrequent. We report seven cases of multiple pregnancies with delayed-interval delivery of the second twin. On the basis of our experience and a review of the literature, we conclude that delayed delivery of the second twin in very preterm gestational ages, with careful observation of fetal and maternal status, is recommended to improve survival and decrease morbidity in the second twin.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: narcismasoller@hotmail.com (N. Masoller Casas).

Introducción

La prevalencia de gestación múltiple espontánea es de 1/80 gestaciones, cifra que en los últimos 20 años y debido, principalmente, a la extensión de las técnicas de reproducción asistida, ha aumentado considerablemente hasta llegar a superar una prevalencia del 2% en muchos países desarrollados¹.

Una de las complicaciones más importantes de la gestación múltiple es la prematuridad, que contribuye, de manera importante, en la mortalidad y morbilidad perinatal. La edad gestacional es el principal predictor de supervivencia de los neonatos que nacen prematuramente^{2,3}. Del mismo modo, en edades gestacionales muy tempranas, pequeños incrementos en el peso fetal pueden tener un importante impacto en la supervivencia y la morbilidad neonatal⁴. Así, en gestaciones con amenaza de prematuridad en el límite bajo de la viabilidad fetal, el intento por prolongar la gestación e incrementar así el peso fetal puede mejorar el resultado posnatal⁵.

En gestaciones gemelares el nacimiento del primer gemelo, normalmente, va seguido del nacimiento inmediato del segundo gemelo. Sin embargo, en los últimos años, se han publicado numerosos casos de parto diferido del segundo gemelo en situaciones en las que el primer gemelo nace en edades gestacionales muy tempranas, con la intención de mejorar el resultado del segundo gemelo^{1,6-12}.

Esta es una situación muy poco frecuente. La mayoría de los casos reportados en la literatura son casos únicos o series cortas con dos o tres casos. Sin embargo, en los últimos años, se han publicado estudios con series más largas ($n > 200$)^{4,13}, y un estudio con carácter prospectivo¹⁴ con una casuística nada despreciable, que intentan esclarecer los puntos más importantes en el manejo de esta situación tan especial.

En este artículo presentamos los 7 casos de parto diferido del segundo gemelo que hemos tratado en nuestro centro en los últimos 4 años (2006-2009). Presentamos de manera exhaustiva el primer caso, así como una revisión de los principales puntos de discusión en la literatura.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 33 años, primípara. Esterilidad primaria por factor masculino severo. Gestante de gestación gemelar bicorial conseguida mediante FIV-ICSI. Control inicial en centro privado. Amniocentesis a las 17 semanas con cariotipo normal (46XX/46XX).

En control ecográfico a las 20,5 semanas de gestación se objetivó oligoamnios severo del primer gemelo y la paciente refería hidrorrea escasa desde la amniocentesis. Se remitió a nuestro centro con diagnóstico de ruptura prematura de membranas posprocedimiento del primer gemelo. Al ingreso la paciente permanecía asintomática, sin signos clínicos ni analíticos de infección. Se inició antibioticoterapia profiláctica con ampicilina y gentamicina, y se mantuvo una conducta expectante.

Al quinto día de ingreso, a las 21,3 semanas y sin dinámica uterina relevante, se produjo la expulsión espontánea del

primer gemelo (feto de 220 g, que falleció en los minutos siguientes) acompañada de flujo de aspecto purulento, sin ninguna otra sintomatología. Ante la ausencia de otros signos clínicos ni analíticos de infección, se propuso diferir el parto del segundo gemelo y la paciente lo aceptó. Se inició tratamiento tocolítico endovenoso con atosibán, se ligó el cordón umbilical proximalmente y se realizaron lavados vaginales abundantes con clorhexidina. Se realizó amniocentesis diagnóstica de la bolsa amniótica descartando infección intraamniótica. Se amplió el tratamiento antibiótico a ampicilina, cefoxitina y clindamicina, y durante los siguientes días se mantuvo conducta expectante. El cultivo de líquido amniótico fue negativo.

La tocólisis intravenosa se mantuvo durante 48 h pasando posteriormente a nifedipino oral. A las 22,3 semanas, dada la estabilidad clínica de la paciente y al observarse un acortamiento progresivo de la longitud cervical hasta 18 mm sin dinámica uterina clínica, se realizó cerclaje tipo McDonald. Tras 8 días de tratamiento, se suspendió el tratamiento antibiótico. A las 23,0 semanas se suspendió el tocolítico por vía oral y se permitió movilización relativa. Ante la estabilidad clínica y analítica se decidió el alta hospitalaria a las 23,3 semanas y seguimiento ambulatorio.

A las 25,4 semanas la paciente reingresó por episodio de metrorragia sin objetivarse su origen de manera clara. Los controles analíticos fueron normales y la ecografía mostró crecimiento fetal normal y cerclaje normoinsertado. Se administró betametasona para la madurez pulmonar y, dada la estabilidad de la paciente, fue dada de alta a las 26,5 semanas de gestación.

A las 27,5 semanas la paciente reingresó por un nuevo episodio de metrorragia. Al día siguiente, la paciente inició dinámica uterina y se produjo la amniorraxis espontánea objetivándose un acortamiento de la longitud cervical a 4 mm con cerclaje normoinsertado. Se inició tocólisis por vía intravenosa con ritodrina y se administró una nueva dosis de betametasona. Se practicó amniocentesis donde destacaba una glucosa en líquido amniótico de 4 mg/dl con presencia de células inflamatorias pero sin presencia de gérmenes. Se inició tratamiento antibiótico con ampicilina y gentamicina. En los controles analíticos no se mostraron signos de infección y el cultivo de líquido amniótico fue negativo.

A las 28,0 semanas reaparece la dinámica uterina que no responde al tratamiento tocolítico por vía intravenosa, cediendo el cerclaje, progresando el parto y asistiéndose a una parto eutócico en presentación cefálica (46 días después de la expulsión del primer gemelo) de un recién nacido varón de 1.280 g con Apgar de 9/10. La evolución posterior de la paciente fue correcta, siendo dada de alta al segundo día postparto. El recién nacido evolucionó correctamente y fue dado de alta con un peso de 1.725 g a los 35 días del parto. A los 3 años de vida sigue una evolución sin incidencias.

En la [tabla 1](#) se presentan las características más destacadas de los 7 casos de parto diferido de un segundo gemelo atendidos en nuestro centro entre 2006 y 2009.

Discusión

El parto diferido del segundo gemelo es una situación tan poco frecuente que no existe un protocolo de manejo óptimo. Los puntos que cabe tener en cuenta son los siguientes.

Tabla 1 Resumen de los casos de parto diferido del segundo gemelo 2006-2009

	Caso 1 Bicorial	Caso 2 Bicorial	Caso 3 Bicorial	Caso 4 Bicorial	Caso 5 Bicorial	Caso 6 Bicorial	Caso 7 Monocorial
Comentarios	RPM posprocedimiento (AC 17 s)	Feticidio 1.º 21,3 s (cardiopatía) RPM 1.º 31 s	RPM 1.º 21,3s	Cerclaje 23,3 s Defunción AP 1.º 25 s	RPM 1.º 24,3 s	RPM 1.º 25,4 s	STFF 17,6 s (feticidio receptor) RPM 28,3 s
Parto 1.º gemelo	21,3: 220 g; defunción	31 s: 180 g; papiráceo	23,1: 450 g; defunción	25,1s: 570 g; defunción anteparto	25,1s: 520 g; defunción (34 d): enterocolitis	26,4 s: 870 g; (alta a los 63 d de vida)	28,5 s: 115 g, papiráceo
Cerclaje	Sí (cerclaje terapéutico 22,3 s)	No	No	No	No	No	No
Alta hospital en intervalo 1.º-2.º	Sí 23,3 s: Ingreso 25,4 s 26,5 s: Ingreso 27,5 s	No	No	No	No	No	No
Parto 2.º gemelo	28 s: eutócico	34,5 s: eutócico	25,1 s: eutócico (corioamnionitis)	26,4 s: eutócico (corioamnionitis)	27,3: eutócico (corioamnionitis)	30,6 s: eutócico	29,4: eutócico
Resultado 2.º	V 1.280 g Alta (35 d): 1.725 g	V 2.580 g Alta (4 d): 2.560 g	V 660g Alta (110 d): 1.795 g	M 990g Alta (71 d): 2.850 g	M 785 g Alta (72 d): 2.000g	V 1.850g Alta (17 d)	V 1.120 g Alta (50 d): 2.300 g
Intervalo 1.º-2.º	46 días	26 días	14 días	10 días	16 días	30 días	6 días
Evolución a noviembre 2010	Correcta	Correcta	Correcta	Correcta	Correcta	Correcta	Correcta

En todos los casos se utilizaron tocólisis iv (atosibán o ritodrina), betametasona para maduración pulmonar fetal y antibioticoterapia de amplio espectro.
AC: amniocentesis; AP: anteparto; d: días; M: mujer; RPM: rotura prematura de membranas; STFF: síndrome de transfusión fetofetal; V: varón.

Es fundamental plantear la posibilidad del parto diferido del segundo gemelo de manera prospectiva, puesto que mejora el resultado final. Aunque la posibilidad de diferir el parto del segundo gemelo puede parecer remota, en la única serie prospectiva publicada en la literatura¹⁴, se consigue diferir el parto del segundo gemelo en el 41% (38/93) de los casos que cumplen criterios para intentarlo.

Se consideran contraindicaciones para diferir el parto del segundo gemelo cuando existe pérdida del bienestar fetal, anomalías congénitas o rotura prematura de membranas en el gemelo restante y también cuando exista sangrado vaginal importante o signos de corioamnionitis¹⁴. Aunque no existen datos en la literatura, en el caso de que se presenten dudas sobre el diagnóstico de corioamnionitis (con algún dato a favor, pero sin cumplir todos los criterios, como en nuestro caso 1) la realización de una amniocentesis diagnóstica del saco del segundo gemelo puede confirmar o descartar la infección intraamniótica de éste y ayudar así a decidir si continuar o no con el intento de diferir el parto del segundo gemelo. La gestación monocorial no es contraindicación para intentar un parto diferido, ya que una vez ligado el cordón umbilical del primer gemelo no parecen existir riesgos adicionales para el segundo gemelo¹⁴.

Tal como se puede observar en la tabla 2, nuestra tasa de supervivencia del primer gemelo es del 25% (1/4), si excluimos los casos de muerte intrauterina del primer gemelo. Es una supervivencia ligeramente superior a las cifras publicadas por Fayad et al¹⁵ y Abboud et al⁸ (el 7,4 y el 6%, respectivamente) y inferior al 44% publicado por Arabin et al¹⁴. Estas diferencias pueden explicarse por la casuística limitada de nuestra serie y también por la edad gestacional media en la que se produce el parto. El intervalo entre los dos partos, la edad gestacional del parto del segundo gemelo y la supervivencia del segundo gemelo se hallan en la línea de lo reportado en la literatura.

La edad gestacional en la que se produce el parto del primer gemelo es importante ya que influye de manera significativa sobre la supervivencia del segundo gemelo. Arabin et al¹⁴ estratifica la supervivencia en función de la edad gestacional en la que se produce el parto del primer gemelo. Cuando el parto se produce por debajo de las 20 semanas, no hay supervivencia de ningún de los dos fetos, con un intervalo medio entre los dos partos de 14 días. Si el parto del primero se produce entre las 20 y las 25 semanas, pasamos de una supervivencia nula para el primer gemelo

a una supervivencia del 60% en el segundo gemelo (con un intervalo medio de prolongación de 28 días). Entre las 25 y las 29 semanas pasamos de una supervivencia del 50% en el primer gemelo a un 94% en el segundo gemelo (con un intervalo medio de 16 días). Por encima de las 29 semanas, se consigue la supervivencia de los 2 fetos en el 100% de los casos (con intervalo medio de 6 días). Por lo tanto, los intervalos más grandes y las mayores diferencias en la supervivencia entre el primer y el segundo gemelo se consiguen cuando el parto del primer gemelo se produce a edades gestacionales tempranas (entre las 20 y las 25 semanas) y a medida que aumenta la edad gestacional a la que se produce el primer parto, disminuye la duración del intervalo de prolongación y también las diferencias de supervivencia. Este dato se observa de manera constante en la literatura^{4,8,13,15}.

Debe obtenerse el consentimiento informado de la paciente después de explicarle la tasa de éxito limitada, pero nada despreciable, del procedimiento, así como los potenciales beneficios sobre la supervivencia del segundo gemelo que se consigue con la prolongación del embarazo, pero también haciendo hincapié en los riesgos maternos y fetales que existen. En cuanto a las complicaciones maternas, no hay ningún caso de muerte materna reportado en la literatura¹⁵. Las principales complicaciones maternas reportadas por Arabin et al¹⁴ en su serie son: corioamnionitis (24%), hemorragia posparto (11%), retención placentaria con necesidad de extracción manual de ésta (11%), *abruptio placentae* (5%) y coagulación intravascular diseminada en relación con el *abruptio placentae* (2.5%). Sin embargo, esta morbilidad no difiere de la que se presenta en la rotura prematura de membranas pretérmino, en la que la conducta expectante es la norma. En cuanto a los riesgos fetales, están relacionados directamente con la prematuridad, con lo que el intento de un parto diferido parece plenamente justificado. En nuestra serie, tres pacientes desarrollaron una corioamnionitis motivando así el parto del segundo gemelo; todas ellas con buena evolución posterior y sin ninguna complicación grave.

El parto del primer gemelo, idealmente se desarrollará bajo cobertura antibiótica, con administración de tocólisis por vía intravenosa intraparto y evitando la episiotomía¹⁴. Se realizarán lavados abundantes de la vagina y de cérvix con clorhexidina, que con su poder bacteriostático elimina la flora Gram positiva y negativa. Finalmente, se procederá a la

Tabla 2 Resultados en términos de supervivencia y duración del intervalo de prolongación

	Hospital Clínic (2006-2009) n = 7	Fayad et al ¹⁵ (Obst & Gyn 2003) n = 35	Abboud et al ⁸ (EJOG 1997) n = 34	Arabin et al ¹⁴ (AJOG 2009) n = 38
EG parto 1.º gemelo	25 (21-28)	20 (17-26)	23 (18-29)	26 (16-31)
Semanas: (media [rango])				
Supervivencia* 1.º n (%) *	1/4 (25)	2/27 (7,4)	2/34 (5,8)	17/38 (44)
Intervalo 1.º-2.º	21 (6-46)	47 (3-140)	41 (7-143)	19 (1-106)
Días (media [rango])				
EG parto 2.º gemelo	28 (25-34)	28 (25-35)	30 (24-39)	28 (19-37)
Semanas: (media [rango])				
Supervivencia 2.º n (%)	7 (100)	27 (78)	34 (100)	28 (74)

EG: edad gestacional.

*Supervivencia: n/fetos nacidos vivos (%).

ligadura del cordón umbilical del primer feto lo más cerca posible del orificio cervical externo¹⁴. Fayad et al¹⁵ encuentran una correlación negativa entre la cantidad de cordón expuesto en vagina y la duración del intervalo entre los partos del primer y el segundo gemelo. La necesidad de amniocentesis diagnóstica del saco del gemelo restante se evaluará de manera individualizada en cada caso.

Durante el intervalo se mantendrá a la paciente en reposo con control clínico y analítico estricto con el objetivo de detectar lo antes posible cualquier signo de corioamnionitis, *abruptio* o alteraciones de la coagulación¹⁴. Durante este periodo se evitarán al máximo los tactos vaginales (relacionados con un aumento de la tasa de corioamnionitis¹⁸) y, en caso de necesidad de reevaluación de las condiciones cervicales, se utilizará la medida de la longitud cervical por ecografía o por un examen con *especulum* en condiciones de asepsia¹⁵.

Hay cierta controversia en cuanto a la antibioticoterapia, con algunos autores a favor de la administración continua durante todo el intervalo^{11,12,15}, mientras que la tendencia de las últimas publicaciones es apostar por una profilaxis antibiótica de amplio espectro que, en ausencia de signos de infección, se prolongará durante 5-7 días, hasta comprobar la negatividad de los cultivos^{14,15}. En nuestro centro se optó por esta última conducta.

Múltiples combinaciones de tratamientos tocolíticos se han utilizado durante el intervalo entre los partos de los 2 gemelos incluyendo beta-2-agonistas, inhibidores de los canales del calcio, atosibán, indometacina y sulfato de magnesio¹⁵. En este apartado, la controversia reside en si es necesaria la utilización continuada de los tocolíticos, como recomiendan la mayoría de los autores^{15,17}, o si sólo se deben utilizar en caso de aparición de dinámica uterina¹⁶. En nuestra experiencia se utilizó la tocólisis en un régimen discontinuo, siendo el tocolítico más utilizado el atosibán por vía intravenosa y el nifedipino por vía oral.

Existe consenso en la literatura en lo referente a la administración de corticoides para la maduración pulmonar fetal a partir de las 24 semanas^{8,13-15}. En nuestro centro se utilizó una primera tanda de betametasona 12 mg intramuscular/24 h durante dos días. Se utilizaron dosis de rescate sólo en el caso de inestabilidad clínica o reaparición de clínica después de 14 días de la primera tanda.

No es obligado mantener la hospitalización durante el intervalo entre los dos partos. Abboud et al⁸ mantienen control ambulatorio, después de un primer periodo de hospitalización en el momento agudo del parto del primer gemelo, en un 30% de las pacientes. No observa diferencias significativas en términos de supervivencia ni de duración del intervalo con esta conducta. En nuestra serie, dada la estabilidad clínica, fue posible el alta hospitalaria en uno de los 7 casos, y es de resaltar que éste fue el caso en el que conseguimos mayor duración del intervalo entre los partos.

El punto que más controversias genera es la necesidad o no del cerclaje cervical. Este es el punto que genera más discusión en el sentido de que la naturaleza invasiva del cerclaje puede aumentar el riesgo de corioamnionitis, ya que se puede estar encerrando un saco amniótico potencialmente infectado¹⁵. Arabin et al¹⁴ no realizan cerclaje cervical en su serie. Arias et al¹⁷, en cambio, proponen realizar un cerclaje de manera sistemática para limitar la exposición de las membranas del saco restante al pH ácido de la vagina y a

los posibles agentes infecciosos. Fayad et al¹⁵ apuestan por una situación intermedia y realiza el cerclaje si después del parto del primer gemelo persiste la dilatación cervical. En ninguna de las 3 opciones se consiguen diferencias significativas en cuanto a supervivencia o a prolongación del intervalo entre el parto del primer y del segundo gemelo. En nuestra serie sólo se utilizó el cerclaje en un caso al observarse progresión del acortamiento cervical, y tras excluir la presencia de infección intraamniótica.

Para finalizar comentar que, a noviembre de 2010, la evolución de todos los niños nacidos vivos es correcta, sin ninguna complicación importante y con desarrollo psicomotor dentro de la normalidad.

Conclusiones

El parto diferido del segundo gemelo es una opción terapéutica que se debe tener en cuenta en el manejo de los embarazos gemelares cuando se prevé el parto del primer gemelo en edades gestacionales tempranas. El hecho de tener en cuenta esta posibilidad a priori mejora la tasa de éxito, al poder actuar con un protocolo adecuado.

Según la literatura actual, los mejores resultados se obtienen cuando el parto del primer gemelo se produce entre las 20 y las 30 semanas, consiguiendo en estos casos una mejoría significativa de la supervivencia del segundo gemelo respecto al primero.

El protocolo de actuación se basa en el reposo materno, control clínico y analítico estricto, hospitalización mantenida o intermitente, ligadura del cordón del primer gemelo lo más cerca posible del orificio cervical externo, tocólisis (continua o intermitente), antibioticoterapia (continua o intermitente) y corticoides a partir de la semana 24. Respecto a la realización o no del cerclaje cervical, es el punto de más controversia y, por lo tanto, serán necesarios más estudios en esta dirección para intentar dilucidar su utilidad.

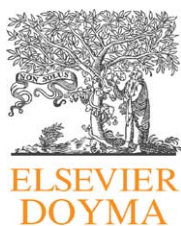
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wouters KA, Gianotten J, Bayram N, Doornbos JP. Term life birth after late abortion of the first twin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:1148-52.
2. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obst Gynecol.* 1995;85:553-7.
3. Onah HE. Effect of prolongation of pregnancy on perinatal mortality. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;80:255-61.
4. Oyelese Y, Ananth CV, Smulian JC, Vintzielos AM. Delayed interval delivery in twin pregnancies in the United States: Impact in perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:439-44.
5. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000;106:659-71.
6. Song TB, Jeong J, Kim YH, Kim EK. Delayed interval delivery in multiple gestations. *Arch Gynecol Obstet.* 2000;263:185-7.
7. Zeck W, Weiss EC, Mörtl M, Stern C, Schneuber S, Lang U, et al. Delivery of a live newborn in a triplet pregnancy complicated

- by preeclampsia after intrauterine demise of two and expulsion of one triplet: a case report. *J Women's Health*. 2009;18:269–71.
8. Abboud P, Gallais A, Janky E. Intentional delayed delivery in twin pregnancy: two additional cases and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;75:139–43.
 9. Jong MW, Pinas IM, Eijck J. Delayed interval delivery after intrauterine infection and immature birth of twin 1 – a case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;63:91–4.
 10. Bollen B, Padwich M. Delayed delivery of second twin after chorioamnionitis and abortion of first twin at 21 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93:109–10.
 11. Farkouh LJ, Sabin ED, Heyborne KD, Lindsay LG, Porreco RP. Delayed-interval delivery: extended series from a single maternal-fetal medicine practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1499–503.
 12. Hamersley SL, Coleman SK, Bergauer NK, Bartholomew LM, Pinckert TL. Delayed-interval delivery in twin pregnancies. *J Reprod Med*. 2002;47:125–30.
 13. Zhang J, Hamilton B, Martin J, Trumble A. Delayed interval delivery and infant survival: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;191:470–6.
 14. Arabin B, Eyck J. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:154e1–8.
 15. Fayad S, Bongain A, Holthfeld P, Janky E, Durand-Réville M, Ejnes L, et al. Delayed delivery of second twin: a multicentre study of 35 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;109:16–20.
 16. Wittman BK, Farquharson D, Wong GP. Delayed delivery of second twin: cas report. *Obstet Gynecol*. 1992;79:260–3.
 17. Arias F. Delayed delivery of multifetal pregnancies with premature rupture of membranes in the second semester. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1233–7.



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Hidropesía fetal secundario a hemangioma cavernoso y síndrome polimalformativo

Miguel Aragón Albillos^{a,*}, Patricia Ferrando Marco^a, Bélgica Márquez Lobo^b,
Ana María Fernández Alonso^a, José Luis Gómez Gómez^a y Antonio Giménez Pizarro^b

^a Servicio Obstetricia y Ginecología, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

^b Servicio Anatomía Patológica, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

Recibido el 5 de octubre de 2009; aceptado el 7 de mayo de 2010

Accesible en línea el 8 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Hidropesía fetal;
Hemangioma hepático;
Síndrome malformativo;
Polihidramnios

KEYWORDS

Foetal hydrops;
Hepatic haemangioma;
Malformation syndrome;
Polyhydramnios

Resumen Presentamos un caso de hidropesía fetal no inmunitaria diagnosticada en la semana 32 de embarazo que finalizó con defunción fetal. Tras la necropsia se comprobó la coexistencia de un síndrome malformativo no filiado junto a la existencia de una tumoración hepática que invadía la cavidad torácica. Analizamos la posible asociación causal de ambos hallazgos.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Fetal hydrops secondary to cavernous hemangioma and polymalformation syndrome

Abstract We report a case of non-immune fetal hydrops diagnosed at 32 weeks of pregnancy that ended in foetal death. Following the autopsy an unknown malformation syndrome was found together with a liver tumour that invaded the chest cavity. We analyse the possible causal association of both findings.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La palabra hidropesía procede del griego y significa edema. El término hidropesía fetal describe un exceso de líquido en compartimentos extravasculares y cavidades corporales del feto. Su frecuencia es baja, estimándose en 1 por cada 3.000 nacidos vivos. En hospitales de referencia con equipos eco-

gráficos de alta resolución se ha calculado una tasa mucho más alta, en torno a 1 caso por cada 165 embarazos¹.

Puede ser de causa inmunitaria o no inmunitaria. En el primer caso el edema es secundario a anemia debida a anticuerpos circulantes maternos contra antígenos de los hematíes fetales. En 1943, Potter describió una entidad clínica que afectaba a embarazos sin sensibilización Rh(D) y se caracterizaba por anasarca fetal, edema placentario y, a menudo, derrames serosos en el feto². Potter reconoció que esta entidad, denominada desde entonces hidropesía fetal no inmunitaria, no representaba una enfermedad específica, sino más bien una manifestación tardía de muchas enferme-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maragona@meditex.es (M. Aragón Albillos).

dades severas. Cuando Potter describió por primera vez la hidropesía fetal no inmunitaria, esta entidad constituía menos del 20% de los casos de hidropesía; en cambio, desde el advenimiento de profilaxis efectiva contra la sensibilización Rh(D), la frecuencia relativa del hidropesía fetal no inmunitaria ha aumentado al 90%. La tasa de mortalidad del hidropesía fetal no inmunitaria varía entre el 50 y el 98%, dependiendo de la causa del problema.

El diagnóstico suele hacerse por ecografía y no por los síntomas maternos. Los hallazgos incluyen edema cutáneo, ascitis abdominal y derrame pleural o pericárdico. La definición más aceptada del edema es mayor de 5 mm de tejido subcutáneo³. Una placenta gruesa y el polihidramnios son dos hallazgos que suelen estar presentes en estos casos⁴.

Está bien descrito en la literatura la aparición de una hidropesía secundaria a grandes hemangiomas hepáticos debido a fallo cardíaco congestivo, así como su alta mortalidad. Además, la aparición de hemangiomas es frecuente en algunos síndromes malformativos.

Caso clínico

Paciente de 36 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés ni hábitos tóxicos. Alérgica a la domperidona, grupo 0 RH+. Gestante cuartigesta con un aborto y dos partos: el primer parto pretérmino de 23 semanas de gestación con resultado de un feto varón de 800 g de peso que fallece de forma precoz a las 2 h de vida y el segundo un parto mediante cesárea a las 38 semanas de gestación, con resultado de un feto varón de 3.250 g de peso que se encuentra vivo y sano.

El curso del embarazo actual se desarrolla sin complicaciones, destacando únicamente cerclaje cervical preventivo por antecedente de parto pretérmino a las 14 semanas y amniocentesis precoz con resultado de cariotipo 46 XY a las 15 semanas de gestación por cribado de cromosopatías de riesgo alto.

A las 32 semanas de gestación la paciente es derivada a la unidad de bienestar fetal de nuestro hospital por sospecha de malformación fetal asociada a hidramnios. A la exploración física se observa una altura uterina mayor a la de una gestación a término y en la ecografía se comprueba un polihidramnios intenso que dificulta la visualización de las estructuras fetales; la biometría fetal es acorde con el tiempo de amenorrea, es decir, 32 semanas de gestación. Durante la realización de la ecografía llama la atención de la presencia de un gran desplazamiento mediastínico hacia la izquierda del tórax debido a la ocupación del hemitórax derecho por una estructura de aspecto mixto con predominio líquido (fig. 1). Como diagnóstico diferencial se plantean tres entidades: teratoma, adenomatosis quística pulmonar y hernia diafragmática.

La paciente es ingresada el mismo día de la realización de la ecografía y se realiza maduración pulmonar. Al día siguiente del ingreso se realiza una amniocentesis evacuadora extrayéndose 1.500 cc de líquido amniótico de aspecto y características normales. A los 2 días se realiza una nueva ecografía y un estudio Doppler, observándose un flujo reverso diastólico en la arteria umbilical (fig. 2); por ello se programa la realización de una cesárea electiva. A las pocas horas de la realización de la ecografía se produce la muerte fetal, por lo



Figura 1 Se observa la presencia de una masa de estructura mixta en cavidad torácica que desplaza el corazón.

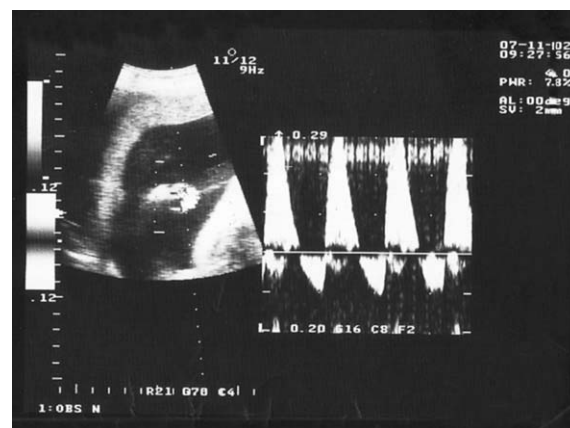


Figura 2 Flujo reverso diastólico en arteria umbilical previo al éxitus fetal.

que se retira el cerclaje cervical y se induce el parto de la gestante, que termina al día siguiente de forma espontánea, con un varón en presentación de nalgas de 2.290 g de peso y prueba de Apgar 0/0. El puerperio cursó sin complicaciones y la paciente fue dada de alta a las 24 h del parto.

El feto fue enviado al servicio de anatomía patológica del Complejo Hospitalario Torrecárdenas para la realización de la necropsia, que emite los siguientes diagnósticos (figs. 3 y 4): muerte fetal intraútero debida a un sufrimiento fetal agudo; síndrome polimalformativo constituido por macrocefalia, exoftalmos, implantación baja de pabellones auriculares, pies equinovaros, situs inverso parcial, hipoplasia pulmonar, derrame pleural y pericárdico, comunicación auricular tipo aurícula común y agenesia de hemidiafragma derecho, gastrosquisis y hemangioma cavernoso hepático con cambios de necrosis isquémica e inmadurez visceral generalizada.

Discusión

La hidropesía fetal se define como una acumulación anormal de líquido seroso en al menos dos cavidades o tejidos corpo-



Figura 3 Vista general del feto en el que destaca la presencia de gastrosquisis y deformidades faciales y en extremidades.

rales, por lo que para diagnosticar ecográficamente esta patología deben aparecer dos o más de las siguientes características en el feto⁵:

- Ascitis.
- Derrame pleural.
- Derrame pericárdico.
- Edema subcutáneo.
- Polihidramnios.

La hidropesía no inmunitaria representa el estadio terminal de los mecanismos de compensación fetales frente a una o varias circunstancias, como pueden ser la obstrucción del drenaje linfático en la cavidad torácica o abdominal debida a una tumoración, un incremento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos por una infección, el incremento de la presión venosa por un fallo miocárdico o la obstrucción del retorno venoso al corazón, la reducción de la presión osmótica debida a un nefropatía o un fallo hepático, etc.⁵.

En una reciente revisión sistemática de la literatura basada en el Quality Of Reporting Of Meta-analyses (QUOROM)⁶ sobre un total de 225 artículos relevantes que incluían



Figura 4 Examen macroscópico del hígado fetal en el que se observa tumoración sólida (hemangioma) en la superficie del lóbulo derecho.

a un total de 6.361 pacientes con hidropesía no inmunitaria, se establecieron los siguientes subgrupos según etiología y en orden de frecuencia (tabla 1) destacando el origen cardiovascular (21,7%) y el idiopático (17,8%) como los principales factores etiológicos.

En algunas ocasiones se solapan varios factores capaces de ocasionar hidropesía. Por ejemplo, la infección por parvovirus B19 es considerada de etiología infecciosa pero su mecanismo productor de la hidropesía es ocasionando anemia fetal. De forma similar, muchas de las cromosomopatías se complican con defectos cardiacos que son, en último término, los causantes de la hidropesía.

Aunque los tumores fetales son una de las causas menos frecuentes de hidropesía no inmunitaria, debemos tenerlos en cuenta. Si bien esta patología puede ocurrir en cualquier momento de la gestación, la mayoría de los fetos con hidropesía que se asocian a tumores se detectan de forma accidental en el tercer trimestre de gestación, en la ecografía de rutina de la semana 32⁷. El polihidramnios es particularmente importante en los fetos que presentan un tumor, ya que se detecta en, al menos, el 50% de los casos.

El tumor que más frecuentemente se asocia a hidropesía es el teratoma (35%), con sus diferentes tipos (intrapericárdico, sacrococcígeo, mediastínico e intracraneal); le siguen en frecuencia los tumores cardiacos (11%), excluidos el teratoma intrapericárdico, la leucemia (9%), los tumores hepáticos (10%), el neuroblastoma (9.5%), los tumores placentarios (9%), los tumores de tejidos blandos (8%), los renales (7.6%), los tumores de cerebro (4%), la histiocitosis (3%) y los tumores pulmonares (3%)⁸.

Entre los tumores que pueden ser causa de hidropesía fetal haremos mención especial a los tumores de origen hepático, destacando el hemangioma como el más frecuente, al que le siguen el hamartoma mesenquimal y el hepatoblastoma⁹.

El hemangioma raramente se diagnostica prenatalmente, existiendo pocos casos publicados^{10,11}. La mayoría son asintomáticos y se resuelven espontáneamente durante los dos primeros años de vida¹², por lo que la incidencia de este tipo de tumor se encuentra infraestimada. En Estados Unidos, se calcula que prenatalmente se diagnostica aproximadamente en el 2% y tras una necropsia en el 7,4% de los casos.

Presenta un origen de tipo mesenquimal y normalmente son únicos, aunque su etiología es desconocida. Ecográfica-

Tabla 1 Anomalías asociadas a hidrops fetal

CAUSAS	%
Cardiovascular	21,7
Cromosómicas	13,4
Hematológicas	10,4
Infecciones	6,7
Torácicas	6
Linfáticas	5,7
Transfusión feto-fetal	5,6
Sindrómicas	3,4
Tracto urinario	2,3
Otras	6
Idiopáticas	17,8

Bellini et als (2009).

mente es una masa bien delimitada, heterogénea, con áreas hipocogénicas en el centro de la misma, aunque también podemos observar áreas tanto hipocogénicas como hiperecogénicas; al realizar un ecografía Doppler color se evidenciará un flujo con un índice de resistencia bajo¹³⁻¹⁵. Se ubican con más frecuencia en la parte posterior del lóbulo hepático derecho¹⁶. Aunque son esencialmente benignos, se asocian a una mortalidad infantil elevada, entre un 12-90%, normalmente como consecuencia de complicaciones, como fallo cardíaco congestivo, trombocitopenia y hemorragia intraabdominal por su rotura. A veces involucionan espontáneamente, especialmente durante los primeros años de vida. Mejides et al¹⁷ reportaron un caso de un hemangioma hepático detectado a las 29 semanas de embarazo que fue tratado exitosamente intraútero con hidrocortisona a través de la vena umbilical obteniendo una reducción significativa del flujo vascular del tumor y con una reducción de la anemia fetal y un incremento de la hemoglobina fetal.

Por otra parte, aproximadamente un 35% de casos de hidrops no inmune puede tener una base genética o cromosómica^{18,19}.

Los hemangiomas hepáticos pueden ocurrir conjuntamente con síndromes clínicos bien definidos como el Klippel-Trenaunay-Weber (junto con hemiatrofia congénita y nevus flammeus, con o sin hemimegaencefalia), el Kasabach-Merritt (hemangiomas hepáticos gigantes asociados a trombocitopenia y CID), el de Rendu-Osler-Weber (numerosos hemangiomas de pequeño tamaño en cara, lengua, labios y mucosa bucal, tracto intestinal e hígado), el Von Hippel-Lindau (que asocia angiomas cerebrales y retinianos con lesiones en hígado y páncreas). También se han descrito múltiples hemangiomas hepáticos en el Lupus eritematoso sistémico. Werbe et al (1992) describen un caso de un neonato con hemangioma de 3 cm y encefalocele y otro con encefalome-

litis, malrotación parcial de intestino y arteria umbilical única²⁰. En alrededor de un 50% de recién nacidos, los hemangiomas hepáticos se asocian con hemangiomas cutáneos y de otros órganos.²¹ También se han descrito hemangiomas hepáticos en asociación con el síndrome Beckwith-Wiedmann, corioangioma placentario y riñones dismórficos²². En cuanto al diagnóstico del síndrome de Beckwith-Wiedmann se precisan al menos 3 hallazgos mayores o 2 menores y 1 menor de los criterios recogidos en la tabla 2²³. Después de analizar nuestro caso no pensamos que se ajuste a dichos criterios aunque no podemos descartar una forma atípica del mismo.

Conclusión

El hidrops parece secundario al hemangioma hepático que, a su vez, estaría relacionado con un cuadro síndromico que no hemos logrado filiar, si bien podría tratarse de una variante atípica del síndrome de Beckwith-Wiedmann.

Bibliografía

- Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof S. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol.* 1992;79:256-9.
- Potter EL. Universal edema of the fetus unassociated with erythroblastosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1943;46:130-4.
- Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2004.
- Sosa ME. Nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1999;13:33-44.
- Charles J. Lockwood, Svena Julien. Nonimmune hidrops fetalis. www.uptodate.com
- Bellini C, Hennekam R, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149A:844-51.
- Hart Isaacs JR. Fetal hydrops associated with tumors. *Am J Perinatol.* 2008;25:43-68.
- Hart Isaacs JR. Fetal and neonatal hepatic tumors. *Journal of Pediatric Surgery.* 2007;42:1797-803.
- Davenport M, Hansen L, Heaton ND, Howard ER. Hemangioendothelioma of the liver in infants. *Journal of Pediatric Surgery.* 1995;30:44-8.
- Petrovic O, Haller H, Rukavina B, Mahulja-Stamenkovic V, Kravcic M. Prenatal diagnosis of a large liver cavernous haemangioma associated with polyhydramnios. *Prenat Diagn.* 1992;12:70-1.
- Sepúlveda WH, Donetsh G, Giuliano A. Prenatal sonographic diagnosis of fetal hepatic hemangioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;48:73-6.
- Dreyfus M, Baldauf JJ, Dadoun K, Becmeur F, Berrut F, Ritter J. Prenatal diagnosis of hepatic hemangioma. *Fetal Diagn Ther.* 1996;11:57-60.
- Sepúlveda Waldo H, Donetsh Gastón, Giuliano Arrigo. Prenatal sonographic diagnosis and fetal hepatic hemangioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;48:73-6.
- Gonen R, Fong K, Chiasson DA. Prenatal sonographic diagnosis of hepatic hemangioendothelioma with secondary nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol.* 1989;73:485-7.
- Chou SY, Chiang HK, Chow PK, Wu CF, Liang SJ, Hsu CS. Fetal hepatic hemangioma diagnosed prenatally with sonographic. *Act Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:301-2.
- Abuhamad AZ, Lewis D, Inati MN. The use of color flow Doppler in the diagnosis of fetal hepatic hemangioma. *J Ultrasound Med.* 1993;12:223-6.

Tabla 2 Criterios diagnósticos del síndrome de Beckwith-Wiedmann

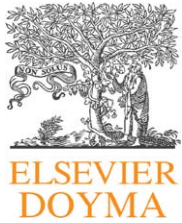
Hallazgos mayores

- Defectos de pared abdominal (onfalocele o hernia diafragmática)
- Macroglosia
- Macrosomía (peso > percentil 97)
- Pliegues en lóbulo anterior de la oreja y/o fosas helicoidales
- Visceromegalia de órganos abdominales por ejemplo, hígado, riñón(s), bazo, páncreas y glándulas adrenales.
- Tumores embrionarios en la infancia
- Hemihiperplasia
- Citomegalia de corteza adrenal fetal, habitualmente difusa y bilateral
- Anomalías renales, incluyendo displasia medular
- Antecedentes familiares del síndrome
- Paladar hendido

Hallazgos menores

- Polihidramnios, placenta alargada y/o cordón umbilical grueso, trabajo de parto prematuro
- Hipoglucemia neonatal
- Nevus flammeus (manchas en vino de Oporto)
- Cardiomegalia, defectos estructurales cardíacos, miocardiopatía
- Diastasis de los músculos rectos
- Edad ósea avanzada

17. Mejides AA, Adra AM, O Sullivan MJ, Nicholas MC. Prenatal diagnosis and therapy for fetal hepatic vascular malformation. *Obstet Gynecol.* 1995;85:850–85.
18. Van Maldergem L, Jauniaux E, Fourneau C, Gillerot Y. Genetic causes of hydrops fetalis. *Pediatrics.* 1992;89:81–6.
19. McGillvray BC, Hall JG. Nonimmune hydrops fetalis. *Pediatric Rev.* 1987;9:197–202.
20. Werbe P, Scurry J, Ostor A, Fortune D, Attwood H. Survey of congenital tumors in perinatal necropsies. *Pathology.* 1992;24:247–253.
21. Shturman-Ellstein R, Greco MA, Myrie C, Goldman EK. Hidrops fetalis and hepatic vascular malformation associated with cutaneous hemangioma and chorioangioma. *Acta Pædiatr Scand.* 1978;67:239–43.
22. Drut R, Drut RM, Toulouse JC. Hepatic hemangioendotheliomas, placental chorioangiomas and dysmorphic kidneys in Beckwith-Wiedmann syndrome. *Pediatr Pathol.* 1992;12:197–203.
23. Wekssberg R, Shuman Ch, Beckwith B. *European Journal of Human Genetics.* 2010;18:8–14. doi: [10.1038/ejhg.2009.106](https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.106). published online 24 June 2009).



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Embarazo ectópico abdominal. Diagnóstico y tratamiento médico con metotrexato

Yasmina José Gutiérrez*, Álvaro Alvir Alvaro, José Manuel Campillos Maza, Pilar Garrido Fernández, Belén Rodríguez Solanilla y Sergio Castán Mateo

Servicio de Obstetricia, Secciones de Paritorio, Urgencias de Maternidad y Medicina Maternofetal, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 13 de julio de 2009; aceptado el 31 de agosto de 2010

Accesible en línea el 9 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Embarazo abdominal;
Embarazo ectópico;
Metotrexato

KEYWORDS

Abdominal pregnancy;
Ectopic pregnancy;
Methotrexate

Resumen El embarazo ectópico abdominal es uno de los tipos menos frecuentes de embarazos extrauterinos. Está asociado a una alta morbilidad materna y fetal.

El diagnóstico de esta entidad es difícil y suele realizarse de forma tardía.

Presentamos el caso de una paciente con una gestación ectópica abdominal, diagnosticada mediante ecografía transvaginal, en el primer trimestre de gestación. Se realizó un tratamiento médico con metotrexato hasta la resolución del cuadro.

Realizamos una revisión de la literatura científica de los factores de riesgo de embarazo ectópico abdominal, métodos diagnósticos y opciones terapéuticas.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Abdominal pregnancy. Diagnosis and medical treatment with methotrexate

Abstract Abdominal pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy and is associated with high maternal and fetal morbidity and mortality. The diagnosis of this entity is difficult and is generally delayed. We report the case of a patient with an abdominal pregnancy diagnosed by transvaginal ultrasound in the first trimester of pregnancy. The patient was treated with methotrexate until complete resolution. We provide a review of the literature on the risk factors, diagnostic tests and therapeutic options for abdominal pregnancy.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El embarazo abdominal es uno de los tipos menos frecuentes de embarazos extrauterinos. Su incidencia general es de 1 en 10.000 nacidos vivos¹.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: yasmijose@orangemail.es
(Y. José Gutiérrez).

La gestación abdominal puede tener dos orígenes: gestación abdominal primitiva (muy poco frecuente) donde la fecundación y la implantación se producen en órganos pélvicos abdominales o bien la gestación abdominal secundaria a la evolución de un ectópico fimbriado u ovárico.

Se trata de un cuadro de difícil diagnóstico que en muchas ocasiones se realiza de forma tardía, presenta una incidencia elevada de morbimortalidad materna y fetal.

La clínica es variable según la localización y la evolución del cuadro. Puede ser asintomático hasta en el 50% de los casos por reabsorción espontánea. En el resto de ocasiones puede aparecer dolor acompañando de signos de gestación incipiente.

La mortalidad materna es 7,7 veces mayor que en el embarazo ectópico tubárico y 90 veces mayor que la gestación intrauterina. La mortalidad fetal se presenta en el 75-90% de los casos²⁻⁴.

A continuación se presenta un caso de gestación ectópica abdominal con diagnóstico ecográfico durante el primer trimestre de gestación, que fue tratado con éxito con una combinación de metotrexato inyectado intrasacular y de forma sistémica a la paciente.

Caso clínico

Paciente de 30 años de origen cubano, con los siguientes antecedentes obstétricos: aborto gemelar espontáneo en el primer trimestre de gestación en el año 2002, ese mismo año se le realizó una anexectomía izquierda por la aparición de un quiste de ovario de 10 cm, con informe anatomopatológico de benignidad. El tipo menstrual referido era de 3/28 días. No presentaba ningún otro antecedente médico de interés.

Esta paciente acudió al servicio de urgencias de maternidad de nuestro centro por presentar una metrorragia escasa de color marrónáceo, de 15 días de evolución sin asociación a dolor abdominal. En el momento de la consulta, la edad gestacional (según la fecha de última regla) era de 8 semanas aproximadamente.

La ecografía transvaginal realizada de urgencia mostró: un útero vacío de contorno regular y homogéneo de 94 x 36 x 44 mm de histerometría. Con un endometrio de 6 mm, sin estructuras en su interior. El ovario derecho medía 42 x 24 mm, con la presencia de imagen compatible con cuerpo lúteo. Entre el ovario derecho y el útero se apreció un saco gestacional con vesícula vitelina y embrión vivo con una longitud craneo caudal acorde a 9 semanas de gestación (figs. 1 y 2).

Ante el diagnóstico de gestación ectópica abdominal, se decidió ingresar a la paciente, previa realización de analítica de sangre completa, que resultó normal. La paciente continuó sin clínica de dolor abdominal.

Como parte del estudio complementario, y dado lo poco frecuente del caso, se decidió solicitar una resonancia magnética (RM) pélvica, para intentar obtener más datos acerca de la zona de implantación de la gestación. La RM nos indicó que el embarazo extrauterino presentaba un saco gestacional de 7 x 5 cm, bien delimitado, de localización parauterina derecha. Está situado por encima del ovario y la porción ístmica de la trompa derecha obstruyéndola y produciendo la dilatación de ésta probablemente en la salida de la porción ampular intraperitoneal. El trofoblasto estaba a nivel ante-



Figuras 1 y 2 Imagen de gestación ectópica abdominal por ecografía transvaginal.

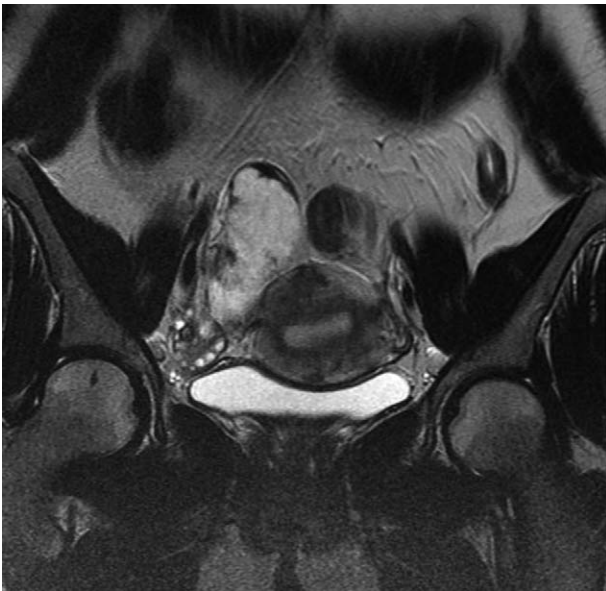
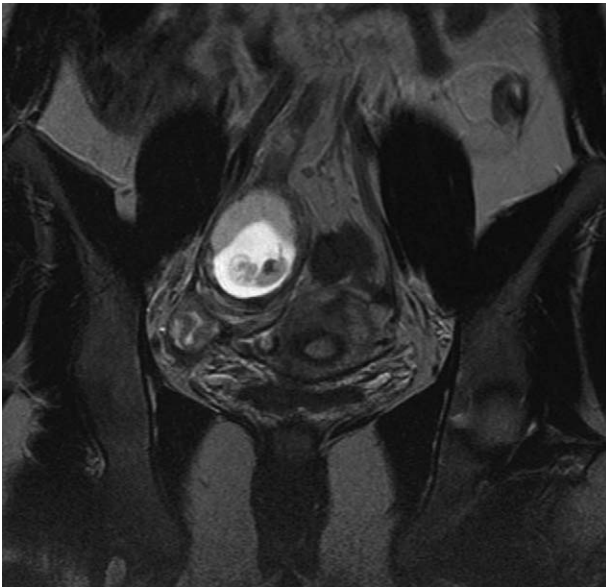
rosuperior derecho y el saco se situaba de forma medial a los vasos ilíacos derechos, sin compromiso de los mismos. La vejiga se encontraba desplazada hacia abajo y delante (figs. 3 y 4).

Ante la estabilidad clínica y analítica de la paciente, se le propuso realizar un tratamiento médico con metotrexato para interrumpir la gestación. Tras la información recibida, aceptó el tratamiento propuesto (previa firma de consentimiento informado). La dosis administrada fue de 50 mg a la paciente inyectados de forma sistémica intramuscular en combinación con una punción intrasacular directa de otros 50 mg de metotrexato. A los 2 días de la administración de la medicación, el embrión dejó de presentar latido cardíaco.

A los tres días del tratamiento se dio el alta a la paciente y se la cito en la consulta de alto riesgo obstétrico para realizar un control ecográfico y valorar la evolución de la β hCG.

La β hCG previa a la punción era de 78.496 mU/ml. A los 10 días postpunción el nivel de β hCG fue de 8.891,77 mU/ml; a los 17 días: 1.747,83 mU/ml; a los 24 días: 556,01 mU/ml; a los 31 días: 215,05 mU/ml; a los 38 días: 91,27 mU/ml; a los 45 días: 16,2 mU/ml; a los 52 días: 4,51 mU/ml y a los 59 días menor de 1,2 mU/ml.

En cuanto al control ecográfico, la ecografía transvaginal realizada a los 10 días de la punción mostraba una imagen heterogénea de 63 x 45 mm, próxima a anejo derecho. A los 20 días postpunción se realizó una ecografía abdomino-pélvica



Figuras 3 y 4 RM que muestra la ubicación de la gestación ectópica respecto al útero.

que mostró hígado, vesícula biliar, vías biliares, porción visible de páncreas, bazo, ambos riñones y vejiga sin alteraciones valorables; útero en anteflexión de tamaño y estructura normales. En el área paraanexial derecha, entre el ovario derecho y el útero, se identifica imagen de 45 x 35 mm compatible con embarazo extrauterino. En el control realizado a los 3 meses del episodio, la imagen ecográfica del embarazo ectópico abdominal ya no era detectable.

Discusión

Como se ha expuesto con anterioridad, la gestación ectópica abdominal es una variante rara del embarazo ectópico, que se desarrolla en la cavidad abdominal con implantación

placentaria en cualquiera de sus estructuras y crecimiento fetal.

Entre los factores de riesgo reconocidos se encuentran los antecedentes de infección pélvica, las anomalías congénitas, la endometriosis, el embarazo ectópico previo, la cirugía uterina previa y técnicas de reproducción asistida entre otras^{5,6}.

Las manifestaciones clínicas son muy variables existiendo pacientes asintomáticas y otras con cuadros graves que pueden llevar a la muerte tanto materna como fetal. La intensidad de la clínica se relaciona directamente con la precocidad del diagnóstico y de la edad gestacional en el momento de éste.

Para realizar un diagnóstico, aparte de valorar los aspectos clínicos junto con una exploración ginecológica, existen pruebas complementarias que nos pueden ayudar a confirmar o descartar el cuadro, como la ecografía con sonda vaginal⁷ que es la técnica más utilizada, ya que puede permitir la visualización del saco gestacional implantado fuera del útero. También puede ser útil para el diagnóstico la monitorización de la β hCG, valorando la evolución de sus niveles cada 2 días. La laparoscopia puede confirmar el diagnóstico por visualización directa, pudiendo en ocasiones permitir el tratamiento en el mismo acto. Otra técnica que puede tener utilidad en el diagnóstico es la culdocentesis, hoy en día poco utilizada porque se dispone de otras técnicas más precisas y menos invasivas.

El tratamiento puede ser expectante, ya que se han observado casos de regresión espontánea. Esta opción terapéutica requiere un control muy estricto de las pacientes con determinaciones seriadas de β hCG y ecografías.

Existe un tratamiento médico mediante metotrexato⁸⁻¹¹, que puede administrarse de forma local (guiado por laparoscopia o ecografía¹²) o inyectarlo por vía intramuscular. Para poder optar a este tratamiento, la paciente tiene que estar estable y debe tratarse de un embarazo abdominal no complicado.

El tratamiento quirúrgico suele reservarse para aquellas pacientes hemodinámicamente inestables o con un cuadro complicado^{13,14}. La técnica de elección será la laparoscopia aunque también puede emplearse la laparotomía. La vía utilizada dependerá fundamentalmente de la localización del embarazo y del estado del mismo en el momento de la intervención.

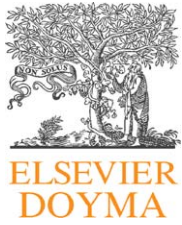
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Costa SD, Precoley J, Bastert G. Advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46:515-23.
2. Tan KL, Wee JH. The pediatric aspects of advanced abdominal pregnancy. *J Obstet Gynecol British Commonw.* 1969;76:1021.
3. Thompson JD, Rock JA. *Telinde ginecología quirúrgica.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 1983.
4. Martín Jr JN, Mc Caul JF. Tratamiento de urgencia del embarazo abdominal. *Clin Obstet Ginecol.* 1990;3:427-35.

5. Ferland RJ, Chadwick DA, O'Brien JA, Granai CD. An ectopic pregnancy in the upper retroperitoneum following in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol.* 1991;78:544–6.
6. Cheng WF, Ho NH, Yang YS, Huang SC. Abdominal pregnancy after gonadotropin superovulation and intrauterine insemination: A case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1394–5.
7. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q.* 2004;20:105–17.
8. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2007;25:93–8.
9. Gervaise A. Management of non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003;327(Suppl): 564–74.
10. Barnhart K, Exposito M, Coutifaris C. An update on the medical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27:653–67.
11. Barnhart KT, Losman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing «single dose» and «multidose» regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101:778–84.
12. Fernandez H, Benifla JL, Selaidier C, Baton C, Frydman R. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy: 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. *Fertil Steril.* 1993;59:773–7.
13. Beddock R, Naepels P, Londry C, Besserve P, Camier B, Boulanger JC, et al. Diagnosis and current concepts of management of advanced abdominal pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004;32:55–61.
14. Mahi M, Boumdin H, Chaouir S, Salaheddine T, Attioui D, Amil T, et al. A new case of abdominal pregnancy. *J Radiol.* 2002; 83:989–92.



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Carcinoma de trompa de Falopio: revisión de casos en el Hospital General Universitario de Albacete

A. Belén González-López^{a,*}, M.A. Roque Fernández^a, E.M. Losa Pajares^a,
M. Villar García^b, J.P. García De La Torre^c y G. González De Merlo^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 7 de septiembre de 2010; aceptado el 27 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 9 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de trompa de Falopio primario;
Sangrado vaginal;
Masa anexial

Resumen

Introducción: El carcinoma de trompa de Falopio primario (CTFP) constituye la neoplasia maligna menos frecuente del aparato genital femenino. Su incidencia es mayor entre la cuarta y la sexta década de la vida. Debido a su baja prevalencia y a su sintomatología inespecífica, el diagnóstico de esta enfermedad raramente se realiza antes de la cirugía.

Objetivo: El principal objetivo de esta revisión ha sido conocer la forma de presentación y evolución del CTFP. Para ello se han analizado los casos de CTFP ocurridos en el Hospital General Universitario de Albacete desde el año 2000.

Material y métodos: Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo que incluye una serie de 5 casos de CTFP tratados en nuestro centro.

Resultados: La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico es de 55 años. El síntoma más frecuente ha sido la hemorragia genital. En una de las pacientes, a pesar de que el diagnóstico de CTFP se realiza de manera post-operatoria, se sospechó un CTFP con las pruebas diagnósticas previas a la cirugía. El examen histopatológico reveló 3 casos de adenocarcinomas de tipo seroso y 2 de tipo endometriode. La citología de líquido peritoneal fue positiva en el 80% de los casos. En cuanto al estadio clínico, 2 pacientes se encontraban en estadio I, 2 en estadio II y sólo un caso en estadio III. El seguimiento medio de estas pacientes ha sido de 31 meses, produciéndose recidiva en 3 de los 5 casos, a nivel local, dentro del primer año tras el diagnóstico.

Conclusiones: El CTFP, aunque es una entidad rara, no podemos olvidarlo ante una paciente con hidromenorrea, dolor abdominal, masa anexial y alteraciones citológicas cervicovaginales y/o endometriales.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anika_bg@hotmail.com (A.B. González-López).

KEYWORDS

Primary Fallopian tube carcinoma;
Vaginal bleeding;
Adnexal mass

Primary fallopian tube carcinoma. Review of cases. Hospital General Albacete**Abstract**

Introduction: Primary fallopian tube carcinoma (PFTC) is the rarest of all gynecologic cancers. It frequently occurs between fourth and sixth decade of life. Because of its low prevalence and its unspecific symptoms, PFTC is rarely diagnosed before surgery.

Objective: The main objective of this study is to analyze the patients who were diagnosed of PFTC in the General Hospital of Albacete between 2000 and 2009.

Material and methods: We present a retrospective descriptive study involving 5 patients with PFTC treated in our hospital.

Results: The average age of the patients at the moment of diagnosis is 55 years. The most frequent symptom has been the vaginal bleeding. In one of the patients, although the diagnosis of PFTC was done postoperative, we suspected PFTC with the preoperative study. Histopathological examination revealed 3 cases of serous adenocarcinoma and 2 cases of endometrioid adenocarcinoma. Peritoneal cytology was positive in 80% of the cases. As far as the surgical staging is concerned, 2 patients were diagnosed in stage I, 2 patients in stage II and only one patient in stage III. The average follow has been 31 months, appearing recurrence in 3 of the 5 cases during the first year, as a local recurrence.

Conclusion: Although PFTC is a very rare malignancy, it should be suspected in a patient with vaginal bleeding, abdominal pain, adnexal mass and abnormalities of cervical or endometrial cytologies.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de trompa de Falopio primario (CTFP) constituye la neoplasia maligna menos frecuente del aparato genital femenino. Su frecuencia en relación con el resto de cánceres ginecológicos es del 0,1-1,8%¹⁻³, siendo el carcinoma metastásico de la trompa mucho más frecuente que el carcinoma primario. Su incidencia anual se estima en 3,6 por millón de mujeres por año⁴. Hasta la fecha se han publicado 2.776 casos de carcinoma primario de trompa de Falopio⁵.

Su incidencia es mayor entre los 55 y los 65 años, siendo más frecuente en mujeres menopáusicas. King et al⁶ han intentado demostrar, sin conseguirlo, que la nuliparidad podría considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de CTFP, ya que entre el 25-50% de los casos aparece en nulíparas. Otros factores que se han intentado relacionar con la aparición de CTFP son la esterilidad y la salpingitis crónica, aunque no se haya demostrado una relación causal entre ellos.

La clínica que presentan estas pacientes es inespecífica. El sangrado vaginal o hidromenorrea es el síntoma más frecuente, apareciendo en torno a un 50% de las pacientes⁶⁻⁸. Otro de los síntomas es el dolor, que suele aparecer en hemiabdomen inferior y aparece precozmente hasta en un 40% debido a la irritación peritoneal y a la distensión de la trompa. La detección de una masa anexial en la exploración se produce en dos tercios de las pacientes. La citología cervicovaginal se puede alterar en un bajo porcentaje de los casos. La aparición de ascitis es rara.

El diagnóstico de este proceso patológico raramente se realiza antes de la cirugía^{9,10}. La existencia de una clínica inespecífica junto con una masa anexial ligeramente dolorosa en la exploración nos deben hacer sospechar. El tratamiento del CTFP se basa en las mismas pautas del cáncer de ovario debido a la similitud clínica y biológica entre ambas enfermedades. El factor pronóstico más importante es el estadio

de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con una supervivencia global a los 5 años del 56,1%¹¹.

En cuanto a la histología, el tipo más común es el adenocarcinoma y entre ellos el más frecuente es el seroso papilar⁷. También se han descrito adenocarcinomas mucinosos, endometrioides, de células claras, transicionales, neoplasias no epiteliales, de células germinales y sarcomas.

La baja frecuencia del CTFP en relación con el resto de cánceres ginecológicos, junto con la aparición de 2 casos en el Hospital Universitario de Albacete en los últimos 2 años, motivó la realización de esta revisión. Para ello hemos realizado una búsqueda de las pacientes diagnosticadas en nuestro servicio en los años 2000-2009 con el fin de conocer la epidemiología, sintomatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las mismas, en comparación con la literatura médica revisada.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos, en el que se han incluido las pacientes diagnosticadas de CTFP en el período de tiempo 2000-2009. La búsqueda de casos se ha realizado a través del Registro de Tumores del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Albacete, obteniendo un total de 5 casos.

Las variables estudiadas han sido: edad de la paciente en el momento del diagnóstico, síntoma de presentación, niveles de CA-125 preoperatorios, post-operatorios y en el momento de la recidiva, citología cervicovaginal y peritoneal, tratamiento realizado (histerectomía abdominal total con doble anexectomía junto con la recogida de muestras para citología peritoneal, omentectomía infracólica, apendicectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica +/- tratamiento adyuvante), estadio según la clasificación FIGO de

1991, histología, localización de la tumoración y recidiva tumoral.

Estos datos se han recogido en una base de datos confeccionada según el programa estadístico SPSS versión 15.0.

Resultados

En nuestro estudio hemos obtenido un total de 5 casos.

La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico es de 55 años, con un rango que oscilaba entre los 38 y 63 años. De las 5 pacientes estudiadas 4 (80%) eran menopáusicas y una (20%) premenopáusica.

El síntoma de inicio más frecuente es la hemorragia genital, en un 60% de los casos (3), apareciendo dolor abdominal o sensación de pinchazos en el otro 40% (2).

Una de las pacientes fue diagnosticada de CTFP de forma casual intraoperatoriamente, al realizar una laparotomía por una hiperplasia endometrial compleja con atipias. Otra paciente, de 63 años, presentó el cuadro de hidromenorrea junto con dolor de tipo cólico y líquido sanguinolento en la cavidad endometrial que se recogió mediante una cánula de Cornier. En el estudio citológico de dicho líquido se encontraron células compatibles con adenocarcinoma. En la ecografía ginecológica (fig. 1) se visualizaba una tumoración sólida pélvica con aumento de vascularización por lo que se completó el estudio radiológico con una TAC abdominopélvica. En la figura 2 se muestra la TAC que se ha realizado a dicha paciente, donde no se puede establecer el origen de la tumoración (diferenciar trompa y ovario). Esta fue la única paciente en la que ante los hallazgos citológicos y de las pruebas de imagen se sospechó un CTFP. En las 3 pacientes restantes se sospechó un carcinoma de ovario, por las imágenes ecográficas que presentaban junto con la clínica y la edad de las pacientes.

Con respecto a los valores de CA-125 preoperatorios, postoperatorios y en el momento de la recidiva, podemos observar que en el momento de la recidiva sólo se encuentran elevados en una de las pacientes. En los otros 2 casos de recidiva estos valores no se hallan alterados. Estos datos se detallan en la tabla 1.

En el 80% de los casos (4 pacientes) la cirugía fue completa en un primer tiempo, ante la sospecha de un carcinoma de ovario y de CTFP. El otro caso fue el comentado anteriormente, en el que se realizó una histerectomía abdominal más doble anexectomía ante el diagnóstico de hiperplasia endometrial compleja con atipias, completándose la cirugía en un segundo tiempo, ante el diagnóstico anatomopatológico de CTFP. La figura 3 corresponde a la imagen macroscópica de una pieza de histerectomía más doble anexectomía mostrando un anejo izquierdo aumentado de tamaño a nivel tubular. La figura 4 nos muestra como el carcinoma rellena la totalidad de la luz tubárica. Todas las pacientes han



Figura 1 Ecografía ginecológica: tumoración anexial compleja con aumento de vascularización.



Figura 2 TAC: imagen tubular anexial derecha adyacente al útero con contenido sólido en su interior. No se puede determinar el origen tubárico u ovárico de dicha formación, desde el punto de vista radiológico.

recibido quimioterapia adyuvante siguiendo un esquema con carboplatino y taxanos.

El 60% (3 casos) de los CTFP aparecieron sobre la trompa izquierda y, en sólo 2 casos, se desarrolló sobre la trompa de Falopio derecha. No se ha obtenido ningún caso de CTFP bilateral.

Tabla 1 Valores CA-125 preoperatorios, postoperatorios y en la recidiva o actuales en las pacientes que no han presentado recidiva

Ca-125	1	2	3	4	5
Preoperatorio	11	29,7	191,5	1054	107
Post-operatorio	13,3	3,5	No hay datos	426,9	18,1
Recidiva	114,5	Actual 5,7	16,4	20,8	Actual 4,9



Figura 3 Imagen macroscópica de pieza de histerectomía con trompa muy dilatada.

En el análisis anatomopatológico los 5 casos correspondieron con adenocarcinoma, 4 de ellos (80%) de tipo seroso y uno (20%) de tipo endometriode. En la *figura 5* se puede observar la imagen histológica de un carcinoma seroso de trompa. La citología de líquido peritoneal fue positiva en 4 de los 5 casos (80%). En los 5 casos, el estudio anatomopatológico de las biopsias realizadas durante la cirugía y de la omentectomía fue negativo para células tumorales malignas. Los ganglios linfáticos extirpados en las 5 pacientes no mostraban implantes tumorales.

En cuanto al estadio clínico, 2 pacientes (40%) se encontraban en estadio I, en concreto IC; 2 pacientes (40%) en estadio II, uno de ellos IIA y el otro IIB; y una (20%) en estadio IIIC. De los 5 casos, 3 (60%) eran pobremente diferenciados y 2 (40%), moderadamente diferenciados.

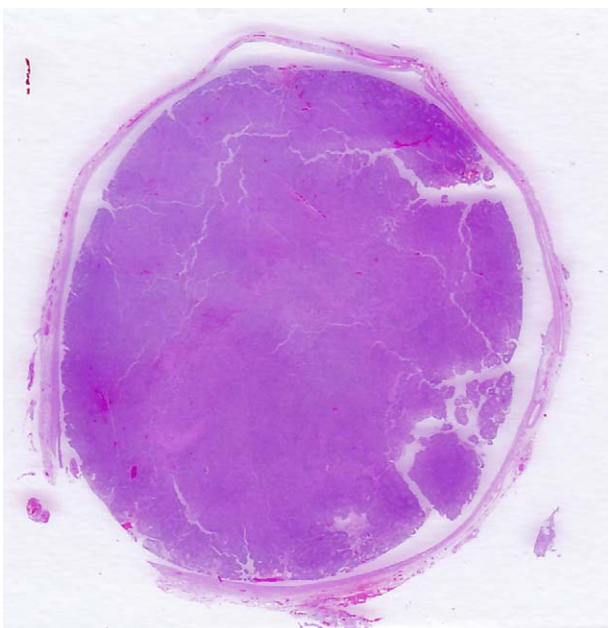


Figura 4 En este corte histológico se puede observar la pared de la trompa adelgazada y el interior ocupado por una masa sólida que constituye la tumoración. (HE, x1.).

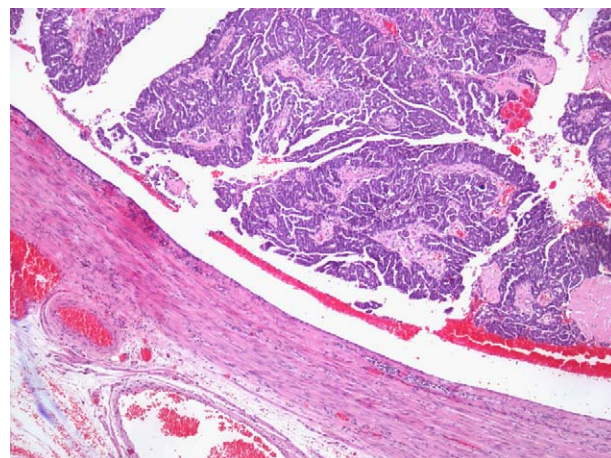


Figura 5 Imagen histológica del carcinoma seroso tubárico con marcado crecimiento papilar. (HE, x20.).

El seguimiento medio de las pacientes fue de 31 meses (mínimo 6 meses, máximo 108 meses). Un 40% de los casos (2 pacientes) no han presentado recidiva durante este período de tiempo. El otro 60% (3 pacientes) ha presentado recidivas de manera local, en forma de masa pélvica y ganglionar paraaórtica, dentro del primer año tras el diagnóstico de CTFP. Una de las pacientes falleció a los 2 años del diagnóstico por complicaciones derivadas de la enfermedad y otra paciente falleció a consecuencia de un accidente de tráfico al año siguiente de ser diagnosticada.

En la *tabla 2* se resumen las principales características de nuestras pacientes.

Discusión

El CTFP es la neoplasia maligna ginecológica menos frecuente, constituyendo el 0,1-1,8% de todos los cánceres ginecológicos¹⁻³. En nuestro estudio, la edad media de presentación es de 55 años y el 80% de nuestras pacientes eran menopáusicas, datos que coinciden con los recogidos en la literatura médica^{6,9,10}.

Clásicamente se ha descrito la tríada sintomática: hidromenorrea, dolor abdominal y masa anexial palpable, que aunque patognomónica del CTFP, tiene una incidencia escasa⁸. En 1916, Latzko¹² describió el cuadro *hydrops tubae profluens*, que consiste en la aparición de dolor tipo cólico por la distensión de la trompa en la que se acumula líquido debido a su obstrucción distal, el peristaltismo produce la eliminación de este líquido con salida de una leucorrea serohemática y la desaparición del dolor y de la masa anexial. Cabe destacar que en la mayor parte de los casos, la paciente se encuentra asintomática o presenta molestias inespecíficas. En nuestro estudio, todas las pacientes presentaron síntomas, un 60% en forma de metrorragia o hidromenorrea y un 40% en forma de dolor abdominal.

El diagnóstico de esta enfermedad raramente se realiza antes de la cirugía¹⁻³. En nuestra serie, el diagnóstico de CTFP sólo se sospechó en una paciente (20%), por la presencia del cuadro de hidromenorrea, citología de dicho líquido positiva para células tumorales malignas, y dolor de tipo cólico abdominal y masa anexial. La presencia de una clínica

Tabla 2 Edad, síntomas, estadio, histología, citología cervicovaginal, citología peritoneal, recidiva y supervivencia de los casos presentados

	1	2	3	4	5
Edad	62	38	59	55	63
Síntomas	Dolor FII	Metrorragias	Dolor pélvico	Distensión abdominal Metrorragia	Metrorragias
Estadio	IC G3	IIB G2	IIA G2	IIIC G3	IC G3
Histología	Adenocarcinoma seroso	Adenocarcinoma endometrial	Adenocarcinoma endometrial	Adenocarcinoma seroso	Adenocarcinoma endometrial
Citología cervicovaginal	Histerectomía	Normal	Normal	Agus	Normal
Citología peritoneal	+	+	-	+	+
Recidiva	6 M Pélvica Y Ganglionar Paraaort	Asintomática Desde 2000	1 M Pélvica y ganglionar pélvica	16 M Carcinoma peritoneal y ganglió paraaórtico	Asintomática desde 2009
Supervivencia	24 meses Muerte por complicaciones de la enfermedad	108 meses	5 meses Muerte por accidente de tráfico	30 meses	10 meses

inespecífica junto con una masa anexial ligeramente dolorosa en la exploración nos deben hacer sospechar este proceso patológico. Las citologías cervicales indicativas de adenocarcinoma se presentan entre el 16 y el 25%¹³. Nuestras pacientes no han presentado estas alteraciones en las citologías cervicovaginales.

En cuanto a las pruebas de imagen, la ecografía nos muestra una masa pélvica, en la región anexial, de consistencia mixta, límites mal definidos, característicamente pueden apreciarse excrecencias papilares y una neovascularización peritumoral con alto flujo diastólico y bajo índice de resistencia. La TAC y la RMN resultan útiles para estudiar la extensión de la enfermedad, pudiendo indentificar implantes peritoneales así como la afectación de ganglios pélvicos y paraaórticos. Sin embargo, estas imágenes radiológicas nos pueden confundir con un carcinoma de ovario, hecho que ocurre frecuentemente en la práctica clínica diaria. En nuestro estudio, la sospecha de carcinoma de ovario estuvo presente en 3 pacientes.

Según varios autores, el CA-125 se eleva en el 80% de los casos de CTFP. Nuestros datos han quedado reflejados en la tabla 1. Niloff et al¹⁴ en 1984 encontraron valores elevados de CA-125 en el seguimiento de las pacientes con CTFP que habían presentado recidivas. Lukas et al¹⁵ demostraron posteriormente que los niveles preoperatorios de CA-125 van a tener un valor predictivo en cuanto a la respuesta de la paciente a la quimioterapia y han demostrado una alta sensibilidad y especificidad de este parámetro en el seguimiento de los CTFP. De los 2 casos de nuestro estudio que presentaron niveles bajos de CA-125, uno presentó una recidiva local 6 meses después del diagnóstico; el otro caso no ha presentado recidiva en los 9 años de seguimiento que hemos observado. El nivel de CA-125 sólo se encuentra elevado en una de las pacientes que tuvo recidiva, con respecto al nivel pre y post-operatorio. En las otras 2 pacientes que han presentado recidiva, no se ha correlacionado con un aumento en las concentraciones de este marcador.

El tratamiento del CTFP se basa en las mismas pautas del cáncer de ovario debido a la similitud clínica y biológica entre

ambas enfermedades. Este tratamiento es inicialmente quirúrgico, con el fin de hacer una estadificación correcta de la enfermedad y realizar la máxima reducción posible de lesiones malignas. Una citorreducción óptima puede mejorar la supervivencia, al igual que sucede con el cáncer de ovario^{7,16}. La cirugía consiste en una histerectomía abdominal total con doble anexectomía junto con la recogida de muestras para citología peritoneal, omentectomía infracólica, apendicectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica. En todas nuestras pacientes se realiza una cirugía completa más linfadenectomía pélvica y paraaórtica (tabla 2).

Las trompas de Falopio tienen una rica irrigación linfática y sus vías de drenaje son los nódulos linfáticos pélvicos y paraaórticos¹⁷. Gaducci et al¹⁶ encontraron metástasis pélvicas y paraaórticas en un 24,2 y un 50% de las pacientes sometidas a sampling pélvico y paraaórtico, respectivamente. Además, los nódulos linfáticos representan un sitio común de enfermedad persistente o recurrente según varios autores¹⁸⁻²⁰. Por todo ello, se recomienda la realización de manera sistemática de una linfadenectomía pélvica y paraaórtica durante la cirugía. Con todo ello, ninguna de nuestras pacientes presentaron implantes tumorales en los ganglios analizados tras la linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Con respecto a la histología, el tipo más común es el adenocarcinoma y, entre ellos, el más frecuente es el seroso papilar⁷. Otros tipos descritos son los adenocarcinomas mucinosos, endometrioides, de células claras, transicionales, neoplasias no epiteliales, de células germinales y sarcomas. Nuestros datos histológicos coinciden con los de la literatura médica, siendo el 40% de nuestros casos adenocarcinomas serosos y un 60% adenocarcinoma endometriode.

En 1950, Hú et al establecieron unas condiciones para identificar el origen tubárico de la tumoración: la mayor parte del tumor debe encontrarse en la trompa, demostrar una zona de transición entre el epitelio maligno y el benigno y la posible infiltración ovárica o endometrial debe ser menos voluminosa que el tumor de la trompa. Estos criterios se

establecieron debido a que en aproximadamente el 25% de los casos el CTFP es bilateral⁷, lo cual hace difícil el diagnóstico diferencial con un carcinoma metastásico. En nuestra serie de casos, no hemos encontrado ninguna paciente con CTFP bilateral, aunque sí hemos observado una mayor prevalencia por la aparición del carcinoma en la trompa izquierda, sin que estos datos sean estadísticamente significativos debido al bajo número de casos que presenta nuestro estudio.

La mayoría de los autores coinciden en que el diagnóstico se realiza en estadios iniciales I y II^{7,13}. Sin embargo, estos tumores suelen ser medianamente diferenciados y poco diferenciados¹⁰. Estos datos coinciden con los resultados de nuestro estudio, donde 4 de las 5 pacientes han sido diagnosticadas en estadios iniciales pero con bajo grado de diferenciación.

Las pacientes que presentan una citología del líquido peritoneal negativa presentan una supervivencia de un 67% a los 5 años, si se compara con el 20% que presentan las pacientes con una citología positiva. En nuestro estudio, la única paciente que presentó una citología negativa falleció un año después por un accidente de tráfico, por lo que no podemos valorar este dato. Sin embargo, la paciente que hemos seguido durante 108 meses, a pesar de tener una citología de líquido peritoneal positiva, no ha presentado recidivas en el período observado. Con respecto a las otras 3 pacientes, todas han presentado una citología positiva para células tumorales malignas, pero sólo han tenido recidivas 2 de ellas.

McMurray et al²¹ observaron que la enfermedad recurrente aparecía sobre la pelvis en un 56% de las pacientes, en abdomen en un 50% de los casos y que un 44,4% tenían metástasis a distancia. Maxson et al¹⁹ informaron de que el sitio más frecuente de recidiva eran los ganglios retroperitoneales (36%), seguidos del abdomen (29%) y la pelvis (21,4%). En nuestro estudio, en las 3 pacientes que han presentado recidivas, éstas han sido locales, de tipo pélvico y paraaórtico.

La clasificación en estadios establecida por la FIGO en 1991 del CTFP sigue las líneas generales del carcinoma ovárico. Debido a la frecuente diseminación microscópica a distancia y al alto riesgo de recurrencia a pesar de la cirugía, la quimioterapia adyuvante tiene un papel importante en esta enfermedad, siendo los agentes más efectivos el cisplatino, carboplatino y paclitaxel²². Sin embargo, la radioterapia no tiene un papel claramente establecido en este proceso patológico. Todas nuestras pacientes han recibido tratamiento adyuvante con quimioterapia.

El factor pronóstico más importante es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con una supervivencia global a los 5 años del 56,1%⁹, siendo del 83,6% en el estadio I, y disminuyendo al 51,6 y al 35,9% en los estadios II y III, respectivamente²³.

Comparado con los carcinomas ováricos, el CTFP se diagnostica en estadios más tempranos por el dolor abdominal secundario a la distensión tubárica pero presenta un pronóstico peor^{19,21,24}, ya que el CTFP tiene una tasa más alta de recidiva retroperitoneal y metástasis a distancia comparado con los pacientes con un cáncer de ovario.

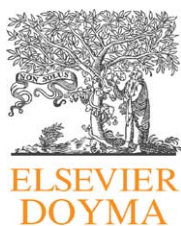
Como conclusión podemos destacar que aunque es una entidad rara, no podemos olvidar el CTFP ante una paciente con hidromenorrea, dolor abdominal, masa anexial y alteraciones citológicas cervicovaginales y/o endometriales. El

tratamiento de esta neoplasia va a ser fundamentalmente quirúrgico, siguiendo las mismas pautas que en el caso del carcinoma de ovario. Nuestras pacientes no han seguido un patrón común de presentación de la enfermedad, ni la misma evolución, por lo que debemos prestar especial atención a este tipo de pacientes perimenopáusicas y con clínica inespecífica ginecológica para poder detectar esta enfermedad.

Bibliografía

1. Sedlis A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol Surv.* 1961;16:209–26.
2. Brown MD, Kohorn EI, Kapp DS. Fallopian tube carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:583–90.
3. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953–97. *Int J Cancer.* 2003;104:643–5.
4. Rosenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Incidence of malignant fallopian tube tumors. *Gynecol Oncol.* 1989;35:236–9.
5. Wethington SL, Herzog TJ, Seshan VE. Improved survival for fallopian tube cancer: a comparison of clinical characteristics and outcome for primary fallopian tube and ovarian cancer. *Cancer.* 2008;113:3298–306.
6. King A, Seraj IM, Thrasher T, Slater J, Wagner RJ. Fallopian tube carcinoma: a clinicopathological study of 17 cases. *Gynecol Oncol.* 1989;33:351–5.
7. DiSaia PJ, Creasman WT. Carcinoma de la trompa de Falopio, editors. In: Di Saia PJ, editor. *Oncología ginecología clínica..* 5.ª edición. Madrid: Harcourt-Brace; 1999; p. 379–85.
8. Piura B, Rabinovich A. primary carcinoma of the fallopian tube: study of 22 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;91:169–75.
9. Nordin AJ. Primary carcinoma of the fallopian tube: a 20 year literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49:349–61.
10. Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 1999;72:367–79.
11. Pecorelli S, Odicino F. Carcinoma of the fallopian tube: management and sites of failure. *Cancer.* 1986;58:2070–5.
12. Latzko W. Linkseitiges tubenkarzinom rechteitige karzinomatose tubo-ovarial cyste. *Zentralbl Gynak.* 1916;40:599.
13. Schneider C, Wight E, Peruchini D. Primary carcinoma of the fallopian tube. A report of 19 cases with literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21:578–82.
14. Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E. Elevation of serum CA-125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:1057–8.
15. Lukas AH, Alexander CR, Anton HG. The clinical value of serum concentrations of cancer antigen 125 in patients with primary fallopian tube carcinoma. *Am Cancer Society.* 2000;89;7: 1555–60.
16. Gaducci A, Landoni F, Sartori E, Maggino T, Zola P, Gabriele A, et al. Analysis of treatment failures and survival of patients with fallopian tube carcinoma: a cooperation task force (CTF) study. *Gynecol Oncol.* 2001;81:150–9.
17. Tulusan AH. Cancer of the fallopian tube, editors. In: Burghardt E, editor. *Surgical gynaecologic oncology..* Stuttgart/New York: Georg Thieme-Verlag; 1993; p. 417–21.
18. Semrad N, Watring W. Fallopian tube adenocarcinoma: common extraperitoneal recurrence. *Gynecol Oncol.* 1986;24:230–5.
19. Maxson WZ, Stehman FB, Ulbright TM. Primary carcinoma of the fallopian tube: evidence for activity of cisplatin combination therapy. *Gynecol Oncol.* 1987;26:305–13.
20. Rose PG, Piver MS, Tsukada Y. Fallopian tube cancer: the Roswell Park Experience. *Cancer.* 1990;66:2661–7.

21. McMurray EH, Jacobs AJ, Perez CA. Carcinoma of the fallopian tube: management and sites of failure. *Cancer*. 1986;58:2070–5.
22. Practice guidelines: fallopian tube cancer. Society of gynaecologic oncologists. *Clinical practice guidelines. Oncology*. 1998;12:287–8.
23. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W. Carcinoma of the fallopian tube. *J Epidemiol Biostat*. 1998;3:63–74.
24. Peters III WA, Andersen WA, Hopkins MP. Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol*. 1988;71:757–62.



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Legrado uterino bajo control ecográfico en embarazo ectópico intersticial

Elba Carballo Núñez*, Roberto González Boubeta, Margarita Vega Álvarez, Eva Guldrís Nieto, Vanesa Buján Costas, María Viéitez Villaverde y Paulino Pérez Pérez

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Xeral, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

Recibido el 27 de enero de 2010; aceptado el 18 de mayo de 2010
Accesible en línea el 12 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Embarazo intersticial;
Ectópico;
Legrado;
Ecoguiado

KEYWORDS

Interstitial pregnancy;
Ectopic;
Curettage;
Ultrasound guidance

Resumen El embarazo intersticial se ha visto incrementado en las últimas décadas como consecuencia del aumento de técnicas de reproducción asistida. A pesar del diagnóstico cada vez más temprano y el desarrollo de tratamientos cada vez más conservadores, presenta una morbilidad y mortalidad importantes.

Presentamos 2 casos de embarazo intersticial tratado mediante legrado por aspiración bajo control ecográfico. En ambos, el procedimiento fue rápido, con mínimo sangrado y sin complicaciones.

El legrado uterino ecoguiado es una alternativa efectiva y segura como tratamiento del embarazo ectópico intersticial.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Ultrasound-guided transcervical curettage in interstitial pregnancy

Abstract Interstitial pregnancy has increased in the last few decades due to greater use of assisted reproductive technology. Despite early diagnosis and the development of increasingly conservative treatment, maternal morbidity and mortality remain high. We report two cases of interstitial pregnancy treated by ultrasound-guided transcervical suction curettage. In both cases, the procedure was quick, bleeding was minimal and there were no complications. Ultrasound-guided transcervical curettage is a safe and effective alternative in interstitial pregnancy.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El embarazo intersticial es una forma poco frecuente de embarazo ectópico, que ocurre aproximadamente en el 2-4% de todas las gestaciones ectópicas y en uno de cada 2.500-5.000 nacimientos^{1,2}.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elbacarbi@hotmail.com (E. Carballo Núñez).

La incidencia de embarazo intersticial se ha visto aumentada en las últimas décadas, como consecuencia del aumento de las técnicas de reproducción asistida. Otros factores de riesgo son similares a otros tipos de gestaciones ectópicas, e incluyen, entre otros: historia de enfermedad inflamatoria pélvica, dispositivos intrauterinos y cirugías tubáricas previas. La salpingectomía homolateral es un factor de riesgo específico para el embarazo intersticial³⁻⁶.

A pesar del diagnóstico cada vez más temprano y la mayor experiencia en su tratamiento, la tasa actual de mortalidad materna en gestaciones intersticiales es del 2 al 3%, más del doble que en otras gestaciones ectópicas^{3,4,7}.

La porción intersticial es la parte más proximal de la trompa de Falopio que está dentro de la pared muscular del útero. Debido al grosor y distensibilidad de la pared miometrial, la rotura tisular en gestaciones intersticiales se produce de media a las 9-12 semanas de gestación. La rotura suele ocasionar una hemorragia importante, con shock grave y súbito, como consecuencia de la importante vascularización de esta zona, proveniente de ramas de las arterias uterinas y ováricas^{3,5}. El importante riesgo de rotura uterina en estas gestaciones desaconseja el tratamiento expectante^{1,8}.

Tradicionalmente, el tratamiento de la gestación intersticial era la histerectomía o resección cornual mediante laparotomía³⁻⁵. La introducción de la ecografía transvaginal precoz ha permitido un aumento de los diagnósticos en etapas tempranas, lo que hace posible un tratamiento más conservador.

Presentamos 2 casos de embarazo ectópico intersticial tratado exitosamente mediante legrado por aspiración ecoguiado.

Caso 1

Mujer de 33 años, G4 A3, sin antecedentes personales de interés. Acude a urgencias en semana 7 de amenorrea por

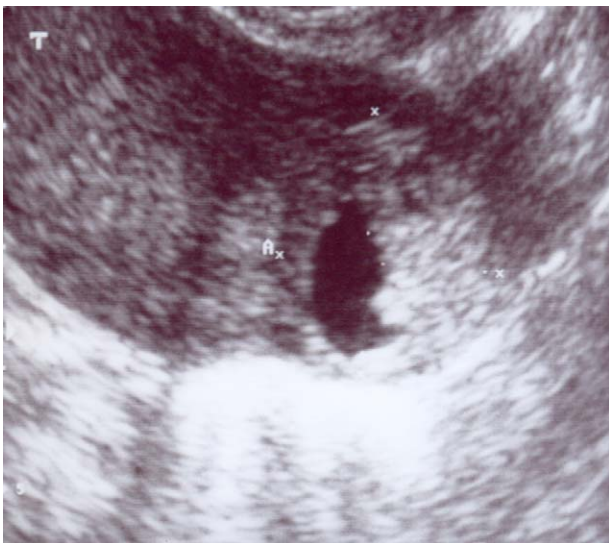


Figura 1 Imagen obtenida por ecografía transvaginal en el momento del diagnóstico del caso 1, en la que se evidencia la gestación ectópica de 21 x 21 x 22 mm en el cuerno derecho, en un corte transversal del útero.

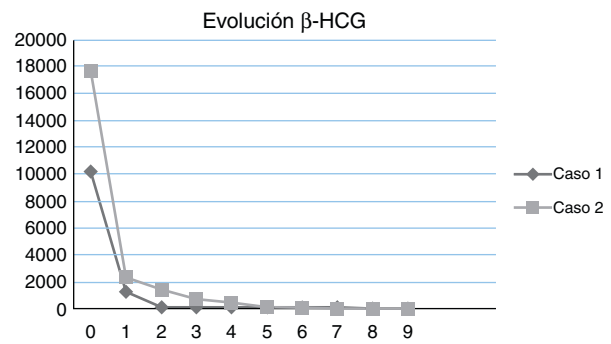


Figura 2 Evolución de la gonadotropina coriónica humana beta (β-HCG) desde la realización del legrado hasta su negativización. En esta gráfica se puede observar un descenso rápido inicial y, posteriormente, un descenso más lento de la hormona.

sangrado. Se realiza ecografía transvaginal, no apreciándose signos de gestación intraútero. La gonadotropina coriónica humana beta (β-HCG) era de 1.281 mUI/ml. Se realiza control analítico tras 9 días, evidenciándose un aumento significativo de la hormona (8.700 mUI/ml). En la ecografía transvaginal realizada se describe un endometrio de 12 mm, heterogéneo, sin evidencia de saco gestacional, y con una imagen sacular anecoica de ± 21 x 21 x 22 mm en el cuerno derecho sin imagen de saco vitelino ni embrión, y con trofoblasto irregular, compatible con embarazo intersticial; ovarios normales, sin líquido libre (fig. 1). Se inicia tratamiento con dosis múltiples de metotrexato (MTX) intramuscular (4 dosis de 1 mg/kg de peso en días alternos con 4 dosis de rescate de 0,1 mg/kg de ácido fólico intramuscular). La β-HCG postratamiento fue de 10.155 mUI/ml. Ante este ascenso se decide realizar legrado con aspiración ecoguiado, consiguiéndose una aspiración parcial de la imagen sacular. Al alta, 2 días poslegrado, se realiza control de β-HCG, siendo esta de 1.275 mUI/ml (descenso del 87,4%). En posteriores

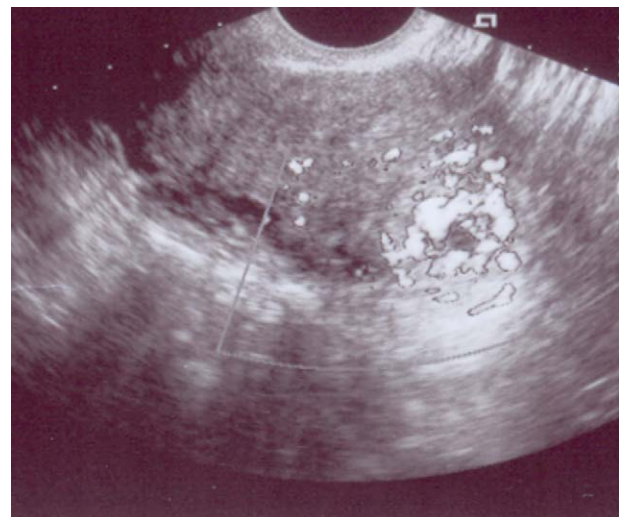


Figura 3 Imagen obtenida por ecografía transvaginal en el momento del diagnóstico del caso 2, en la que se evidencia en el cuerno uterino izquierdo imagen de 20 x 20 mm compatible con gestación intersticial. El estudio Doppler permite observar la morfología típica de las arterias peritrofoblásticas.

controles de β -HCG semanales, se produjo un descenso gradual de la hormona, alcanzando un valor < 5 mUI/ml al mes del legrado (fig. 2). La anatomía patológica confirmó la existencia de vellosidades coriales en el material del legrado.

Caso 2

Paciente de 39 años, G5P3A1. Ooforectomía derecha a los 33 años por cistoadenoma benigno. Acude a urgencias por sangrado vaginal en semana 9 de amenorrea. En la ecografía se visualiza un útero de tamaño y morfología normal con un endometrio lineal. A nivel de cuerno uterino izquierdo imagen de 20 x 20 mm compatible con gestación intersticial. No se identifica embrión pero sí vesícula vitelina (fig. 3). La

β -HCG en ese momento era de 17.743 mUI/ml. Se realiza legrado por aspiración ecoguiado. La determinación de β -HCG 3 días después fue de 2.350 mUI/ml (descenso del 86,7%). En los controles semanales posteriores se produjo una disminución gradual, siendo < 5 mUI/ml a las 9 semanas del legrado (fig. 2). La anatomía patológica confirmó la existencia de vellosidades coriales en el material del legrado.

Discusión

Actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar una única modalidad de tratamiento en las gestaciones intersticiales. La elección del tratamiento en un embarazo intersticial debe estar basada en factores como la presentación clínica,

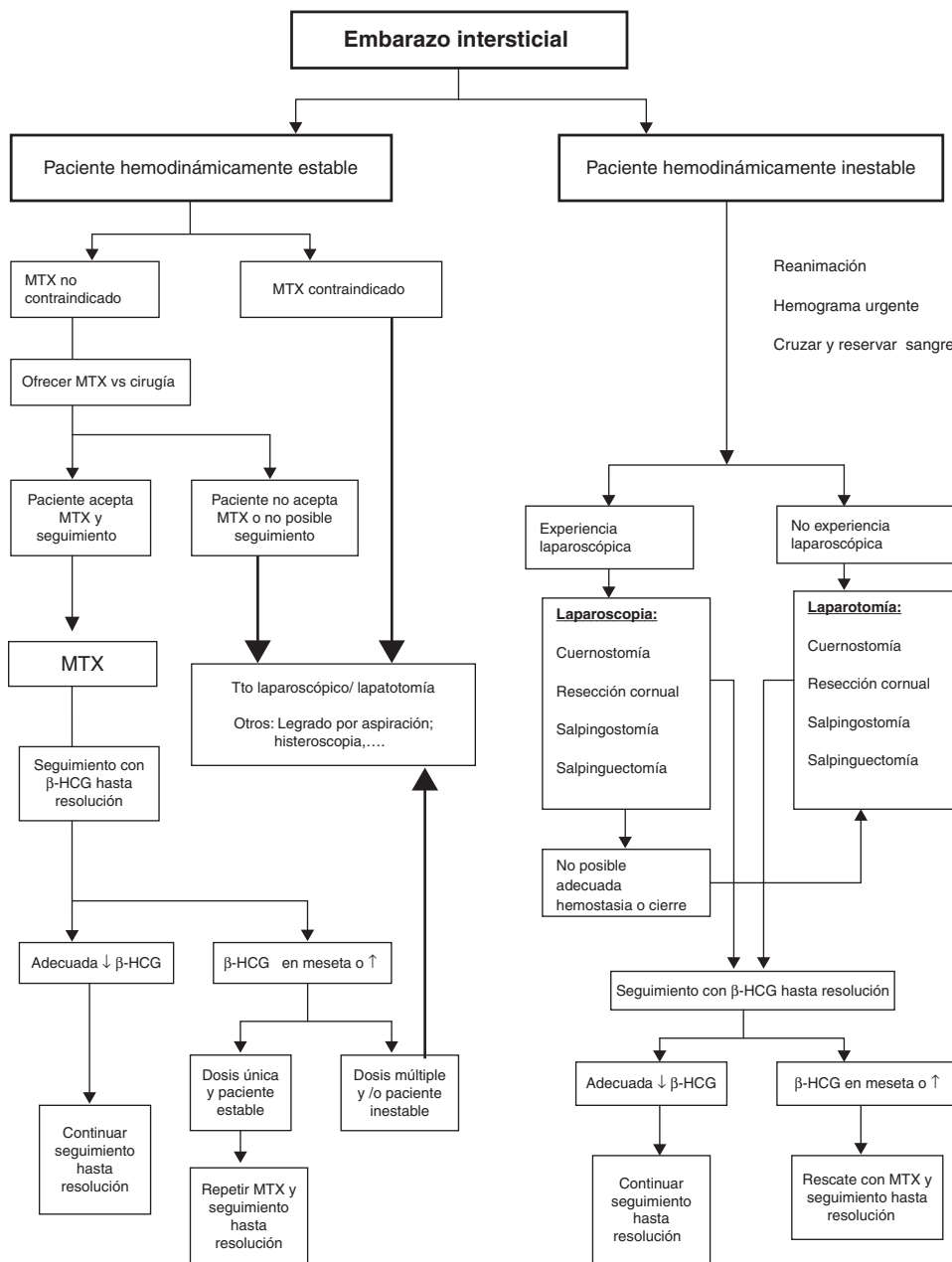


Figura 4 Manejo del embarazo intersticial.

los deseos genésicos de la paciente, la experiencia del cirujano, entre otros^{3,6}. En pacientes inestables en quienes se ha producido la rotura uterina, la resección y reparación cornual mediante laparotomía es la primera opción. En los casos donde ésta no se consigue, es necesario recurrir a la histerectomía. Si el diagnóstico es precoz, la paciente está estable y es posible realizar una estrecha vigilancia, puede intentarse como primera opción el tratamiento médico con metotrexato^{1,6,9}. La inyección de metotrexato y otros fármacos citotóxicos directamente en la gestación, bajo guía laparoscópica, histeroscópica o ecográfica, con o sin combinación de tratamiento sistémico también se ha comunicado, con resultados satisfactorios¹⁰. En pacientes estables en los que no es posible el tratamiento médico, o éste ha fracasado, los avances tecnológicos actuales permiten técnicas quirúrgicas más conservadoras mediante laparoscopia. Las técnicas laparoscópicas incluyen resección cornual, cuernostomía, salpingostomía o salpingectomía^{8,11–13}. Otras técnicas no laparoscópicas, como la remoción del embarazo cornual por histeroscopia o la embolización selectiva de arterias uterinas han demostrado ser efectivas en un número reducido de casos^{10,14}.

En nuestros 2 casos, la metrorragia fue el principal síntoma. El diagnóstico se realizó mediante ecografía transvaginal y determinación de β -HCG. El tiempo quirúrgico fue menor a 20 min, con mínimas pérdidas hemáticas, y sin complicaciones posteriores. Las 2 pacientes fueron dadas de alta a las 48 h del legrado. En ambos casos se produjo un descenso gradual de los niveles de β -HCG. En el caso 1, a pesar de sólo conseguirse un aspiración parcial del embarazo, la β -HCG alcanzó un valor < 5 mUI/ml al mes del legrado. En el caso 2 el descenso fue más gradual precisando 9 semanas para alcanzar un valor < 5 mUI/ml, hecho que se puede atribuir a un nivel más alto de β -HCG en el momento del diagnóstico y a la ausencia de tratamiento médico previo. En el caso 2, se desestimó el tratamiento con MTX, por presentar una β -HCG de 17.743 mUI/ml, que predice una baja probabilidad de resolución con tratamiento médico^{15,16}.

El legrado por aspiración es una alternativa terapéutica que se debe tener en cuenta tras el fracaso del tratamiento médico, que presenta evidentes ventajas sobre técnicas más agresivas. Es un procedimiento poco invasivo, con mínimas pérdidas hemáticas, un tiempo quirúrgico corto, pocas complicaciones y mínima estancia hospitalaria. Pero quizá la principal ventaja es que permite preservar íntegra la capacidad reproductiva, al evitar la resección cornual, reduce el riesgo de obstrucción tubárica y la infertilidad posterior. Por otro lado, al mantener la integridad de la pared uterina evita cesáreas electivas en próximas gestaciones.

La primera descripción del manejo de embarazo intersticial mediante legrado fue realizada por Zhang et al en 2004, que describen 3 casos con resolución de embarazo intersticial mediante legrado por aspiración, bajo control laparoscópico⁷. Otros autores han comunicado tratamientos exitosos con esta técnica^{10,17}.

A la vista de nuestros resultados, nosotros planteamos la ecografía como método guía alternativo a la laparoscopia. La

ecografía constituye un buen método para evaluar la localización y el tamaño de la gestación, y diagnosticar la rotura uterina, lo que permitiría la reparación inmediata si ésta se produjera. Evita una cirugía abdominal, el tiempo quirúrgico es menor y la recuperación de la paciente más temprana.

El legrado uterino por aspiración ecoguiado es una modalidad terapéutica efectiva y segura, que debe considerarse como tratamiento del embarazo ectópico intersticial en pacientes estables, en las que es posible un adecuado seguimiento, y el tratamiento médico no es posible o ha fracasado. En la figura 4 proponemos un algoritmo de manejo del embarazo intersticial.

Bibliografía

1. Tulandi T, Saleh A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clinical Obstet Gynecol.* 1999;42:31–8.
2. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1999;72:207–15.
3. Rock JA, Jones III HW. *Te Linde Ginecología quirúrgica*, 9.ª edición. Buenos Aires: Medica Panamericana. 2006.
4. Advincula AP, Senapati S. Interstitial pregnancy. *Fertil Steril.* 2004;82:1660–1.
5. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol.* 2004;103:47–50.
6. Habana A, Dokras A, Giraldo JL, Jones EE. Cornual heterotopic pregnancy: Contemporary management options. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1264–70.
7. Zhang X, Liu X, Fan H. Interstitial pregnancy and transcervical curettage. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1193–5.
8. Tulandi T, Vilos G, Gomel V. Laparoscopic treatment of interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;85:465–7.
9. Floridon C, Thomsen SG. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:746–52.
10. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:15–29.
11. Laury D. Laparoscopic treatment of interstitial pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1995;2:219–21.
12. Budnick SD, Jacobs SL, Nulsen JC, Metzger DA. Conservative management of interstitial pregnancy. *Obst Gynecol Surv.* 1993;48:694–8.
13. Moon HS, Choi YJ, Park YH, Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:114–21.
14. Sanz LE, Verosko J. Hyteroscopic management of cornual ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;99:941–4.
15. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Eng J Med.* 1999;341:1974–8.
16. Canis M, Savary D, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Ectopic pregnancy: criteria to decide between medical and conservative surgical treatment? *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003;32(Suppl 7):554–63.
17. Thakur Y, Coker A, Morris J, Oliver R. Laparoscopic and ultrasound-guided transcervical evacuation of cornual ectopic pregnancy: an alternative approach. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24:809–10.

Consulta preconcepcional

Protocolo actualizado en junio de 2010

INTRODUCCIÓN

La asistencia sanitaria preconcepcional tiene como finalidad la identificación de condiciones sociales y médicas, tanto maternas como paternas, que puedan ser optimizadas antes de la concepción, con el fin de incrementar las posibilidades de un resultado perinatal favorable⁽¹⁾. Como la salud de la mujer durante el embarazo depende de su salud antes de la gestación, la asistencia durante el período preconcepcional se considera que forma parte de la asistencia prenatal⁽²⁻⁴⁾.

La mitad de las gestaciones en nuestro entorno están planificadas, aunque en la realidad tan sólo el 10% de las parejas que planifican su gestación acuden de forma voluntaria a un programa de atención preconcepcional. Hasta un 70% de las mujeres que están intentando quedarse embarazadas estarían interesadas en aumentar su información sobre la gestación^(1,5,6). Aunque incrementa la carga asistencial, el análisis del coste-beneficio resulta favorable⁽⁶⁾. Además, la implantación de programas de atención sanitaria preconcepcional ha demostrado que mejora los resultados perinatales.⁽⁶⁾

La asistencia preconcepcional puede ser útil tanto para las mujeres que acuden espontáneamente a solicitar consejo antes de iniciar un embarazo, como para aquellas que acuden por la existencia de factores de riesgo. Al no estar planificados la mitad de los embarazos, los profesionales sanitarios que proporcionan asistencia médica a la mujer durante los años reproductivos deben considerar la posibilidad de una gestación y aplicando el aforismo "*todas las mujeres, todas las visitas*", aprovechar cada oportunidad para realizar actividades de promoción de la salud^(7,8).

CONTENIDO

La consulta preconcepcional se debe personalizar según las características de la mujer y su pareja, según sus antecedentes y su historia reproductiva⁽⁷⁾. Las bases de la asistencia preconcepcional son:⁽⁹⁾

- Evaluación del riesgo preconcepcional.
- Acciones educativas y promotoras de la salud.
- Suplementación farmacológica.

EVALUACIÓN DEL RIESGO PRECONCEPCIONAL

Anamnesis y exploración

Es necesario realizar una evaluación del riesgo a todas las mujeres que acuden a una consulta preconcepcional. Hay que realizar una adecuada exploración general y ginecológica

(genital y mamaria). No debemos olvidar que la mayor parte de las pacientes que acuden a la consulta preconcepcional no tienen patología. Por ello sólo hay que realizar a todas las pacientes aquellas pruebas de laboratorio recomendadas según la evidencia y reservar otras muchas exploraciones para determinadas pacientes en función de su situación de riesgo y de la prevalencia de determinadas enfermedades en la población (Tabla 1).

Tabla 1. Pruebas recomendadas a todas las mujeres en la consulta preconcepcional.

Análisis	Medidas generales
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina y hematocrito • Grupo sanguíneo y factor Rh • Serología (Rubéola*, Sífilis, VIH) • Proteinuria • Glucemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración ginecológica • Exploración mamaria • Citología cervical**

*Vacunar si la paciente no está inmunizada. Evitar la gestación en los 3 meses siguientes.

**Según el programa de cribado poblacional.

Antecedentes médicos

El momento óptimo para iniciar la asistencia a un futuro embarazo en una mujer con una enfermedad crónica es el período preconcepcional, ya que permite:

- Estudiar la enfermedad sin las limitaciones que impone el embarazo para realizar e interpretar las pruebas diagnósticas.
- Situar a la mujer en las mejores condiciones de salud antes de iniciar la gestación y seleccionar el momento más adecuado para la concepción.
- Adoptar medidas para proteger al feto frente a la exposición a fármacos y otras acciones diagnósticas o terapéuticas durante el período crítico de las primeras semanas del desarrollo.
- Ofrecer a la mujer información sobre los riesgos que supone el embarazo para la evolución de su enfermedad y de la enfermedad sobre el desarrollo de la gestación.

A continuación se resumen las principales recomendaciones ante alguna de las enfermedades crónicas más frecuentes en mujeres en edad reproductiva sin pretender que la lista sea exhaustiva, ya que el consejo debe ser individualizado⁽¹⁰⁻¹²⁾. Cualquier cambio que se realice en la medicación que toma una paciente con patología previa, debe ser consensuado con el médico que controla dicha patología.

- **Diabetes mellitus pregestacional.** La consulta preconcepcional es la visita con mayor impacto sobre los resultados perinatales de todas las que realizarán las pacientes con diabetes pregestacional (NE=IIB-B). Los objetivos son:
 - Caracterizar el tipo de diabetes.
 - Evaluar las existencia de complicaciones de la enfermedad (retinopatía, nefropatía, neuropatía, microangiopatía) y patologías asociadas.
 - Optimizar el control glucémico hasta alcanzar previamente a la concepción una cifra de hemoglobina glicosilada lo más cercana posible a la normalidad (\leq media + 2 DE), intentando no sobrepasar nunca la media + 4 DE.

Se desaconsejará la gestación en los casos en que:

- Los niveles de hemoglobina glicosilada sean superiores a la media + 7 DE.
 - Exista nefropatía grave (creatinina plasmática >2 mg/dl o proteinuria >3 g/24 horas y/o HTA de difícil control).
 - Cardiopatía isquémica.
 - Retinopatía proliferativa grave con mal pronóstico visual.
 - Neuropatía autonómica grave.
- **Hipertensión arterial.** Se debe estudiar el estado general de las pacientes con hipertensión arterial crónica, así como informar de los riesgos de la gestación y modificar su medicación antihipertensiva si fuese necesario (*NE=IIb-B*).
 - **Epilepsia.** Se debe informar a la paciente de los riesgos de su enfermedad y del tratamiento. Se debe intentar ajustar el tratamiento a monoterapia con el empleo de la menor dosis eficaz (*NE=IIb-B*).
 - **Enfermedad cardiovascular.** Las enfermedades cardiovasculares maternas son responsables del 10-25% de la mortalidad materna. Habrá que evaluar la cardiopatía e informarle de la posible repercusión sobre la evolución de su enfermedad y los resultados perinatales (*NE=IIIb-B*).
 - **Cáncer.** Cada vez son más las mujeres en edad reproductiva que sobreviven a un proceso neoplásico. Antes del tratamiento de su neoplasia se debe asesorar cómo preservar su función ovárica. Los agentes alquilantes quimioterápicos y/o la radioterapia pélvica o abdominal tienen un mayor riesgo de fallo ovárico precoz. Cuando la neoplasia es hormonodependiente se prescribirá contracepción no hormonal. Se debe asesorar sobre la repercusión del embarazo sobre su enfermedad. Debemos valorar la asesoría genética en relación con mutaciones genéticas oncogénicas.
 - **Otros procesos.** Además de las patologías previamente descritas, se debe intentar que la paciente inicie su gestación tras estabilizar, entre otros, los siguientes procesos orgánicos:
 - Hipo e hipertiroidismo.
 - Enfermedad tromboembólica y trombofilias.
 - Asma.
 - Tuberculosis.
 - Conectivopatías.
 - Trastornos psiquiátricos.

Antecedentes reproductivos

La evaluación de los antecedentes reproductivos de la paciente permite prevenir e incluso tratar algunas de las causas asociadas con un incremento del riesgo. Toda anamnesis debe recoger el antecedente de:^(13,14)

- **Parto pretérmino.** Se deben investigar las posibles causas del parto pretérmino, así como planificar un control específico dadas las posibilidad de recurrencia (*NE=Ib-A*).
- **Aborto habitual.** Si la paciente ha tenido abortos de repetición, se debe realizar un estudio adecuado, así como valorar el tratamiento (*NE=Ib-A*).
- **Muerte fetal intrauterina.** La paciente debe estar informada sobre la posibilidad de recurrencia. Se debe completar el estudio de las causas y modificar los hábitos de riesgo como el consumo de tabaco (*NE=IIb-B*).

- **Cesárea anterior.** Se debe aconsejar un espacio entre partos de al menos 18 meses (*NE=I Ib-B*).

Se debe valorar la necesidad de consejo y estudio genético si procediera en casos de historia familiar o hijos con alteraciones genéticas y cromosómicas, estructurales (defectos del tubo neural), metabólicas, neurológicas (distrofia muscular), retraso mental (síndrome del cromosoma X frágil), fibrosis quística, etc.

Enfermedades infecciosas

El cribado de determinadas infecciones dentro de la consulta preconcepcional puede identificar potenciales riesgos para la salud reproductiva y el resultado del embarazo (Tabla 2).

Tabla 2. Investigación de infecciones transmisión vertical a considerar en la consulta preconcepcional ^(9,15-19)

Investigar si existen factores de riesgo			
Hepatitis B	IV*	C**	Vacunar si existen factores de riesgo.
Hepatitis C	IV	C	Informar de las medidas para evitar la transmisión vertical.
Tuberculosis	IV	C	Tratar si hay infección.
Chlamydia	Ib	A	Cribado si <25 años o factores de riesgo.
Gonorrea	I Ib	B	Si riesgo de enfermedad de transmisión sexual.
Herpes genital	IIa	B	Serología específica si pareja infectada.
Investigar en situaciones muy concretas (ausencia de evidencia)			
Listeriosis	IV	C	Aconsejar evitar comer paté, quesos no curados y leche no tratada.
Parvovirus	IV	C	Recomendar medidas de higiene.
Malaria	IV	C	Evitar viajes a zonas endémicas.
Citomegalovirus	I Ib	B	Recomendar medidas de higiene.
Toxoplasmosis	IV	C	No está justificado el cribado

* Nivel de evidencia **Grado de recomendación

También podemos investigar otras enfermedades prevalentes según el origen étnico de la paciente:

- Alfa-talasemia (Asia)
- Beta-talasemia (Mediterráneo)
- Fibrosis quística (norte de Europa)
- Anemia de células falciformes (Afroamérica)
- Enfermedad de Chagas (Sudamérica)
- Enfermedad de Tay-Sachs (judíos), etc...

Factores psicosociales

En la asistencia preconcepcional se debe obtener la historia social e información sobre los hábitos y el estilo de vida de la mujer para poder identificar comportamientos, exposiciones ambientales y laborales de riesgo, situaciones socioeconómicas desfavorables o sospecha de violencia de género que puedan condicionar el resultado de la gestación⁽²⁰⁻²²⁾

ACCIONES EDUCATIVAS Y PROMOTORAS DE LA SALUD

Potenciar un género de vida saludable

Las acciones educativas y promotoras de la salud durante la asistencia preconcepcional pueden ser muy eficaces, ya que la mujer y su entorno están más motivados. La información que se proporcione a la pareja sobre estos temas debe ser sencilla (Tabla 3). El lenguaje ha de ser claro y directo, diferenciando lo fundamental de lo secundario. Se puede emplear información escrita en folletos de redacción y diseño atractivos⁽⁹⁾.

Tabla 3. Acciones para la promoción de la salud ^(19,23-25)

Nutrición			
Nutrición equilibrada	IV*	C*	Recomendar una ingesta equilibrada de nutrientes.
Sobrepeso	Ib	A	Si el índice de masa corporal es >25 kg/m ² , valorar pérdida de peso.
Cafeína	IV	C	Aconsejar un consumo moderado de cafeína.
Tratamientos herbales	IV	C	Consultar con su médico antes de tomar infusiones o tratamientos herbales.
Consumo de sustancias tóxicas			
Tabaco	Ib	A	Aconsejar el abandono del tabaco tanto de la mujer como su pareja. Ofrecer medidas de apoyo.
Alcohol	Ib	A	Desaconsejar el consumo de alcohol durante el embarazo.
Drogas ilegales	IV	C	Informar del riesgo para la fertilidad y para el embarazo. Ofrecer medidas de apoyo.
Hábitos			
Ejercicio	IIb	B	Recomendar ejercicio físico moderado.
Sexualidad	IV	C	Promover una vida sexual saludable.

*Nivel de evidencia **Grado de recomendación

Debemos identificar los hábitos nutricionales que ocasionen alteraciones del peso, tanto por exceso como por defecto y sus repercusiones adversas sobre los resultados reproductivos.

Mientras no se den las condiciones apropiadas para iniciar la gestación, se debe aconsejar un método anticonceptivo seguro hasta que se cumplan los objetivos establecidos (NE=IV-C).

Suplementación farmacológica

Ácido fólico

Existe una sólida evidencia sobre la reducción de la incidencia y recurrencia de los defectos del tubo neural (DTN) con el consumo de cantidades adecuadas de folatos antes de la concepción y durante las primeras semanas del embarazo.

Es muy importante que su administración sea diaria, dado que no existe una reducción apreciable del riesgo cuando el suplemento se toma de forma irregular o se inicia a partir del segundo mes de la gestación. Una dieta apropiada puede aportar alrededor de 0,25 mg/día de folatos, por lo que es imprescindible asociar a la correcta alimentación, una suplementación farmacológica con folatos. Para la prevención de los DTN, la suplementación

farmacológica con folatos debe cubrir el periodo comprendido entre 4 semanas antes y 12 semanas tras la concepción⁽²⁷⁾.

Actualmente se recomienda una dieta rica en folatos junto con aporte farmacológico suplementario con folatos^(14,23) ($NE= Ia-A$):

- en mujeres de bajo riesgo de tener un feto con DTN: al menos 0,4-0,8 mg/día.
- en mujeres de alto riesgo (riesgo) o riesgo de recurrencia de DTN: al menos 4 mg/día.

No hay evidencia de riesgos asociados a las dosis de folatos administradas durante la gestación.

Yodo

El ingreso dietético recomendado durante el período preconcepcional es de al menos 150 µg/día, debiendo incrementarse durante el embarazo y lactancia hasta al menos 200 µg/día⁽²⁵⁾.

Se debe hacer hincapié en la consulta preconcepcional sobre el consumo de sal yodada y de alimentos ricos en yodo, reforzando cuando sea necesario con la suplementación farmacológica con yoduro potásico a dosis de 200 µg/día durante la búsqueda de la gestación, el embarazo y la lactancia⁽¹⁴⁾.

Sin embargo la calidad de los estudios, la ausencia de datos sobre su utilidad en la prevención de problemas del desarrollo neurológico, así como la ausencia de estudios de seguridad, hacen que permanezca abierto el debate sobre los riesgos y beneficios de la implantación poblacional de suplementos de yodo a todas las gestantes⁽²⁹⁾.

Complejos vitamínicos

El estado nutricional de la madre en el momento de la concepción es un determinante fundamental del desarrollo embrionario, con efectos sobre la salud del embrión durante su vida adulta. Se ha demostrado que la ingesta de folatos junto con complejos multivitamínicos durante toda la gestación (siempre que no contengan vitaminas liposolubles por encima de las dosis diarias recomendadas), reduce la incidencia de malformaciones cardíacas, urinarias, oro-faciales, de extremidades y estenosis pilórica^(23,30). Recientemente la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá ha recomendado utilizar diferentes estrategias en la prevención primaria de los DTN, así como de otras malformaciones congénitas, en función de las características de cada mujer:^(23,30)

- **En la mujer sin factores de riesgo de tener un hijo con DTN**, que planifica su embarazo y que cumple correctamente las prescripciones médicas, se recomienda una dieta con alimentos ricos en folatos y la suplementación diaria con un preparado multivitamínico con ácido fólico (0,4-1 mg) desde al menos dos o tres meses antes de la concepción y a lo largo de todo el embarazo y el período posparto (de 4 a 6 semanas o mientras se mantenga la lactancia natural) ($NE=IIb-B$).
- **En la mujer con factores de riesgo de tener un hijo con DTN**, como epilepsia, diabetes mellitus insulino-dependiente, obesidad ($IMC >35 \text{ kg/m}^2$) o antecedentes familiares de DTN, se recomienda aumentar la ingesta de alimentos ricos en folatos y la suplementación diaria con un preparado multivitamínico con ácido fólico (5 mg) desde al menos tres meses antes de la concepción y continuar hasta la 10^a-12^a semana posconcepción. Desde este momento hasta el término del embarazo y durante el período posparto (de 4 a 6 semanas o mientras se mantenga la lactancia natural, la

suplementación debe ser con un preparado multivitamínico con ácido fólico (0,4-1 mg) (*NE=IIB-B*).

- **En la mujer que no planifica su embarazo, que cumple de forma irregular las prescripciones médicas, que realiza una alimentación irregular y expuesta al tabaco, alcohol u otras drogas**, se debe proporcionar consejo sobre la importancia de la prevención de los defectos congénitos con la suplementación con multivitaminas con ácido fólico. En esta situación se debe utilizar la estrategia de la suplementación con un preparado multivitamínico con dosis altas de ácido fólico (5 mg), para lograr niveles más adecuados de folatos intraeritrocitarios cuando el consumo del ácido fólico es irregular. La suplementación con 5 mg de ácido fólico no enmascara la deficiencia de vitamina B₁₂ y no es necesario realizar estudios de laboratorio especiales para su identificación antes de iniciar el tratamiento (*NE=IV-C*).

Es necesario obtener más evidencias que nos permitan delimitar el verdadero papel del consumo de polivitamínicos en la asistencia sanitaria preconcepcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gregory KD, Clark T MPH, Johnson BS, Timothy BFA, Johnson RB, Entman SS. The content of prenatal care: Update 2005 Women's Health Issues. 2006; 16: 198-215.
2. Public Health Service Expert Panel on the Content o Prenatal Care. Caring for our future: the content of prenatal care. Department of Health and Human Services. Washington, DC: 1989.
3. ACOG Technical Bulletin. No 205. Preconceptional care. Int J Obstet Gynecol. 1995; 50: 201-7.
4. Public Health Service. Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives. Washington: Department of Health and Human Services 1991; publications nº (PHS) 91-50212: 199.
5. Jong-Potjer LC, de Bock GH, Zaadstra BM, de Jong OR, Verloove-Vanhorick SP, Springer MP. Women's interest in GP-initiated pre-conception counseling in The Netherlands. Fam Pract. 2003; 20: 142-6.
6. Czeizel AE. Ten years of experience in periconceptional care. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 84: 43-9.
7. Atrash H, Jack BW, Johnson K, Coonrod DV, Moos MK, et al. Where is the "W"oman in MCH?. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: S259-65.
8. Fabre González E, Fernández Sainz, A Fortuny Estivill A. Consulta preconcepcional. En Manual de Asistencia al Embarazo Normal. Fabre González (ed). 2ª ed. Zaragoza: INO Reproducciones 2001. pp 45-75.
9. Fabre González E, González de Agüero Laborda R, Ruoti Cosp M. Consulta preconcepcional. En Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Cabero Roura L (ed). Tomo 1. Cap 31. Editorial Médica Panamericana: Madrid. 2003. pp 278-92.
10. Dunlop AL, Jack WJ, Bottalico JN, Lu MC, James A, Shellhaas CS, et al. The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: S310-326.
11. American Association of Clinical Endocrinologists, AACE Thyroid Task Force. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract. 2002; 8: 457-69.
12. ACOG Practice Bulletin. Thromboembolism in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2001; 75: 203-12.
13. Stubblefield PG, Coonrod DV, Reddy UM, Sayegh R, Nicholson W, et al. The clinical content of preconception care: reproductive history. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: S373-83.

14. Jack BW, Atrash H, Conrood DV, Moos MK, O'Donnell J, Johnson K. The clinical content of preconception care: an overview and preparation of this supplement. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: S266-78.
15. González González A, Fabre González E. Cribado de las infecciones de transmisión perinatal. En *Manual de asistencia al embarazo normal*. Fabre González E (ed). 2ª ed. Zaragoza: INO Reproducciones. 2001. pp 517-45.
16. Conrood DV, Jack BW, Stubblefield PG, Hollier LM, Boggess KA, et al. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: S296-308.
17. Management of genital herpes in pregnancy. RCOG Green-top Guideline No. 30. September 2007. Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT30GenitalHerpes2007.pdf>. (accedido 15 junio 2010).
18. Orós D, Fabre E, Carrera JM. Enfermedad periodontal y gestación. En *Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo*. Fabre E (ed). Madrid 2007. Editorial Adalia. pp 435-43.
19. Food and Nutrition Guidelines for Healthy Pregnant and Breastfeeding Women: A background paper. Ministry of Health (Wellington). Disponible en: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/4676#updates>. (accedido 15 junio 2010).
20. Klerman LV, Jack BW, Conrood DV, Lu MC, Fry-Johnson, Johnson K. The clinical content of preconception care: care of psychosocial stressors. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: S362-6.
21. Fabre González E. Consulta preconcepcional. *Prog Obstet Ginecol.* 1998; 41: 5-28.
22. McDiarmid MA, Gardiner Pm, Jack BW. The clinical content of preconception care: environmental exposures. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: S345-56.
23. Gardiner PM, Nelson L, Shellhaas CS, Dunlop AL, Long R, et al. The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: S357-61.
24. Allen JR, Thompson S, Jeffs D, Craven B. Are herbal teas safe for infants and children? *Aust Fam Phys.* 1989; 18: 1017-8.
25. Nutrición en el embarazo. Documento de Consenso SEGO. 2010.
26. Conrood DV, Jack BW, Boggess KA, Long R, Conry JA, et al. The clinical content of preconception care: immunizations as part of preconception care. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: S296-308.
27. Fabre E, Lou AC, González de Agüero R, Gallo M, Sobreviela M, Ruoti M. Prevención primaria de los defectos del tubo neural. *Folia Clin Obstet Ginecol.* 2002; 32: 8-37.
28. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069-73.
29. Nøhr S, Laurberg P. Opposite variation in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:623-7.
30. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. Joint SOGC-Motherisk Clinical Practice Guideline No. 201, December 2007. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29: 1003-13. Disponible en: <http://www.sogc.org/media/pdf/advisories/JOGC-dec-07-FOLIC.pdf>. (Accedido el 15 junio 2010).

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia (NE) disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en Departamentos y Servicios Hospitalarios.