

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Septiembre-Octubre 2023

Año MMXXIII

792

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de los resultados reproductivos utilizando folitropina delta vs folitropina alfa en la estimulación ovárica para FIV en mujeres con riesgo de hiperrespuesta ovárica y hormona antimülleriana elevada

Bayón Fernández P, Hernández Rodríguez C

Patrones de crecimiento fetal en el embarazo gemelar y su relación a la corionicidad

Angulo Martínez C, Bartha Rasero JL

Factores predictores de respuesta a terapia sistémica primaria en cánceres de mama fenotipo HER2

Horstmann Sendagorta M, Sánchez-Méndez JI

Impacto en la morbilidad en cirugía de cáncer de ovario de la resección intestinal

Mejuto Blanco M, San Frutos Llorente LM

CASO CLÍNICO

Tuberculosis genital femenina, dos casos tras estudio de infertilidad

Pérez López A, Ventura Valcárcel P, Romay Lema EM, Ayuso García B, Ramón Rabuñal R

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Sicilia y los españoles: entre el cariño y la nostalgia

Bajo Arenas JM

ENTREVISTA

Proyecto Elikia: la esperanza frente al cáncer de cérvix en las mujeres congoleñas





Revista de Formación
Continuada. Fundada en 1936
por el Sr. F. García Sicilia y el
Dr. F. Luque Beltrán.
Es propiedad de los
profesores Bajo Arenas
y Cruz y Hermida.

editorial
SELENE

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

INDEXADA EN:
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,
Embase Alerts, Sedbase

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jérez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

SUSCRIPCIÓN GRATUITA
Nuevas suscripciones enviar email a:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

Correo electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S
Mendoza Ladrón de Guevara, N

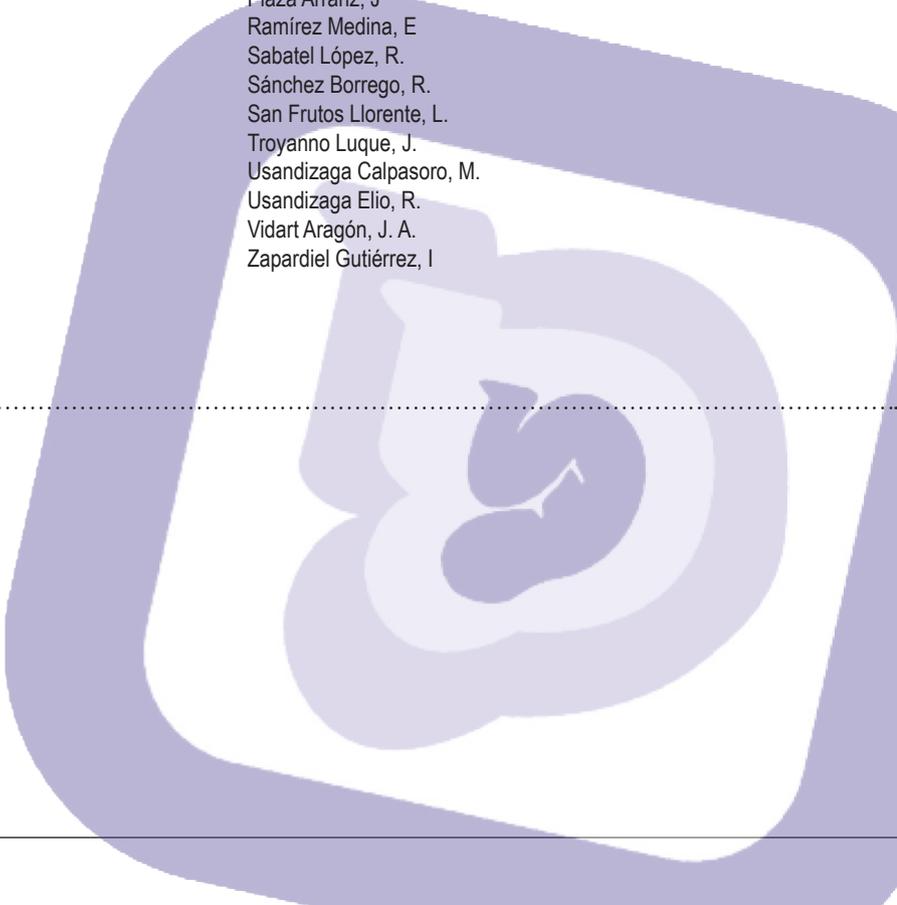
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Álvaro Navidad, P
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Díaz Recasens, J.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
Galindo Izquierdo, A

García Benasach, F
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Jurado López, A.R
Laila Vicens, J. M.
López García, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Novo Domínguez, A.
Pérez-Medina, T.
Pingarron Santofimia, MC
Plaza Arranz, J
Ramírez Medina, E
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zapardiel Gutiérrez, I





SUMARIO

AÑO MMXXIII ♦ SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2023 ♦ NÚMERO 792

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de los resultados reproductivos utilizando folitropina delta vs folitropina alfa en la estimulación ovárica para FIV en mujeres con riesgo de hiperrespuesta ovárica y hormona antimülleriana elevada

Bayón Fernández P, Hernández Rodríguez C 246

Patrones de crecimiento fetal en el embarazo gemelar y su relación a la corionicidad

Angulo Martínez C, Bartha Rasero JL 256

Factores predictores de respuesta a terapia sistémica primaria en cánceres de mama fenotipo HER2

Horstmann Sendagorta M, Sánchez-Méndez JI 266

Impacto en la morbilidad en cirugía de cáncer de ovario de la resección intestinal

Mejuto Blanco M, San Frutos Llorente LM 278

CASO CLÍNICO

Tuberculosis genital femenina, dos casos tras estudio de infertilidad

Pérez López A, Ventura Valcárcel P, Romay Lema EM, Ayuso García B, Ramón Rabuñal R 288

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Sicilia y los españoles: entre el cariño y la nostalgia

Bajo Arenas JM 293

ENTREVISTA

Proyecto Elikia: la esperanza frente al cáncer de cérvix en las mujeres congoleñas 297

CONTENTS

MMXXIII YEARS ♦ SEPTEMBER-OCTOBER 2023 ♦ NUMBER 792

ORIGINAL ARTICLES

- Evaluation of reproductive outcomes using follitropin delta vs follitropin alfa in ovarian stimulation for IVF in women at risk of ovarian hyperresponse and elevated anti-Müllerian hormone**
Bayón Fernández P, Hernández Rodríguez C 246
- Fetal growth patterns in twin pregnancy and their relationship to chorionicity**
Angulo Martínez C, Bartha Rasero JL 256
- Predictive factors of response to primary systemic therapy in HER2 phenotype breast cancers**
Horstmann Sendagorta M, Sánchez-Méndez JI 266
- Impacto en la morbilidad en cirugía de cáncer de ovario de la resección intestinal**
Mejuto Blanco M, San Frutos Llorente LM 278

CASE REPORT

- Female genital tuberculosis, two cases after infertility study**
Pérez López A, Ventura Valcárcel P, Romay Lema EM, Ayuso García B, Ramón Rabuñal R 288

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Sicily and the spanish: between love and nostalgia**
Bajo Arenas JM 293

INTERVIEW

- Proyecto Elikia: la esperanza frente al cáncer de cérvix en las mujeres congoleñas** 297

Artículo Original

Evaluación de los resultados reproductivos utilizando follitropina delta vs follitropina alfa en la estimulación ovárica para FIV en mujeres con riesgo de hiperrespuesta ovárica y hormona antimülleriana elevada

Evaluation of reproductive outcomes using follitropin delta vs follitropin alfa in ovarian stimulation for IVF in women at risk of ovarian hyperresponse and elevated anti-Müllerian hormone

Bayón Fernández P, Hernández Rodríguez C

Servicio De Obstetricia Y Ginecología, Unidad De Reproducción Humana Asistida, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

RESUMEN

Introducción: En mayo de 2018, la Agencia Española del Medicamento aprobó la utilización del fármaco Rekovelle (follitropina delta) en la estimulación ovárica controlada (EOC) previa a determinadas técnicas de reproducción asistida (TRA). La principal diferencia con el fármaco clásico, Gonal-f (follitropina alfa), es la posibilidad de establecer una dosis individualizada en función del peso y la hormona antimülleriana (AMH). Esta característica podría reducir la incidencia de la principal complicación de estos tratamientos, el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Este estudio busca analizar el posible beneficio que podrían obtener con este nuevo tratamiento aquellas pacientes en las que se prevea hiperrespuesta ovárica y presenten AMH elevada.

Materiales y métodos: Estudio piloto, observacional, retrospectivo en el que se incluyen 65 pacientes tratadas con estos fármacos y, posteriormente, sometidas a

fecundación in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides en la Unidad de Reproducción Humana Asistida del hospital FJD en 2018 y 2019.

Resultados: Se incluyeron 65 pacientes, de las cuales 34 fueron tratadas con Gonal-f y 31 con Rekovelle. Hubo 13 cancelaciones del tratamiento, en 8 casos por riesgo de hiperestimulación ovárica. Tanto los resultados reproductivos como el estudio de asociación entre el tipo de follitropina y la proporción de SHO, no demuestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

Conclusión: El tamaño muestral junto con la escasa experiencia con Rekovelle, no permiten resultados concluyentes. Es necesario continuar con el estudio de Rekovelle como tratamiento para la EOC en pacientes sometidas a TRA con factores de riesgo para SHO.

Palabras clave: follitropina alfa, follitropina delta, hormona antimülleriana, síndrome de hiperestimulación ovárica.

ABSTRACT

Introduction: In May 2018, the Spanish Drug Agency approved the use of Rekovelle (follitropin delta) in controlled ovarian stimulation (COS) prior to certain assisted reproductive techniques (ART). The main difference with the classic treatment, Gonal-f (follitropin alfa), is

CORRESPONDENCIA:

Patricia Bayón Fernández

Servicio de obstetricia y ginecología,
Unidad de Reproducción Humana Asistida
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

the possibility to establish an individualized dosis based on the weight and the antimüllerian hormone (AMH). This quality could reduce the incidence of the main complication of these treatments, the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). This study wants to analyse the possible benefit that patients in which it is expected an ovarian hyperresponse and who have high AMH could obtain with this new drug.

Materials and methods: pilot observational retrospective study that includes 65 patients treated with those drugs and submit subsequently to in vitro fecundation or intracitoplasmic sperm injection in the Assisted Human Reproduction Unit of the FJD hospital between 2018 and 2019.

Results: 65 patients were included in the study, of which 34 were treated with Gonal-f and 31 with Rekovelle. There were 13 cancellations of the treatment, 8 of which were because the risk of ovarian hyperstimulation. In both reproductive results and in the association between the follitropin used and the rate of OHSS, the results did not demonstrate statistically significant differences between the two drugs.

Conclusion: the sample size and the limited experience with Rekovelle do not allow to get conclusive results. It is necessary to continue the study of Rekovelle as the treatment for COS in patients undergoing TRA who have risk factors for OHSS.

Keywords: follitropin delta, follitropin alfa, antimüllerian hormone, ovarian hyperstimulation syndrome.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es definida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad del sistema reproductivo caracterizada por la ausencia de embarazo tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción en mujeres menores de 35 años; y después de 6 meses en mujeres de 35 o más edad. Su prevalencia se sitúa en torno al 14%, es decir, 1 de cada 7 parejas en edad reproductiva presentan dificultades para la concepción (AEMPS,2018). Los lugares con mayor prevalencia de este problema son Europa del este, norte de África/Oriente medio, Oceanía y África subsahariana (Mascarenhas,2012).

En los países desarrollados, la principal causa de infertilidad es el factor femenino (37% de los casos), siendo la etiología más frecuente alteraciones en la ovulación (25%) como la oligoovulación (ovulación infrecuente) y la anovulación (ausencia de ovulación) (Kuohung,2019).

Pero también puede deberse a factor masculino (8%), destacando los defectos en la espermatogénesis (65-80%), siendo la mayoría de ellos dispermatoogénesis idiopáticas, es decir, defectos puntuales de la espermatogénesis sin una causa identificable (Anawalt,2019). En un 35% de los casos el origen de la infertilidad será mixto y hasta en un 5%, la causa es desconocida. Aunque sea la causa más frecuente, no debe asumirse que la infertilidad es de origen femenino (Kuohung,2019).

Como tratamiento de la infertilidad, se desarrollaron técnicas de reproducción asistida (TRA), que son técnicas que mediante la manipulación de los óvulos y/o espermatozoides permiten que se produzca el embarazo. Incluye tanto la fecundación in vitro (FIV, fecundación de los óvulos de manera extracorpórea y en un laboratorio y la posterior implantación de los embriones viables en el útero) como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, inyección de un espermatozoide en el citoplasma de un ovocito). Para llevar a cabo estas técnicas son necesarios una serie de tratamientos farmacológicos cuyo objetivo es producir una estimulación ovárica controlada (EOC), para así obtener los ovocitos que serán fecundados con posterioridad. Entre los fármacos utilizados se encuentran las Gonadotropinas recombinantes o urinarias, que sustituyen a la hormona estimuladora del folículo (FSH) y/o hormona luteinizante (LH) fisiológicas. Su función es la estimulación de múltiples folículos de manera controlada. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran la follitropina alfa y delta, gonadotropinas recombinantes humanas, que van a ser motivo de estudio en este trabajo (AEMPS,2018).

La primera gonadotropina comercializada, fue lanzada al mercado por Organon en 1931 con la única indicación de ser utilizada en caso de infertilidad. A lo largo de los años, los fármacos fueron mejorándose. En 1941, se utilizó por primera vez la gonadotropina porcina, que contenía tanto FSH como LH. En 1950, se obtuvo la gonadotropina menopáusica humana de la orina de mujeres postmenopáusicas, viéndose años más tarde que producía estimulación ovárica en ratas hembra hipofisectomizadas en la infancia y, estimulación de las células de Leydig y espermatogénesis en las ratas macho que habían sufrido el mismo proceso. En 1958, Gemzell extrajo FSH de la hipofisis de cadáveres, confirmándose su utilidad en pacientes hipofisectomizados en 1963. Por último, las gonadotropinas recombinantes, son obtenidas mediante el uso de tecnología DNA recombinante. Se desarrollaron con el fin de evitar las limitaciones de las gonadotropinas derivadas de la orina, ya que se puede producir en grandes cantidades con alta pureza y sin variabilidad en la composición (Lunenfeld,2019). En el mercado existen 3: follitropina alfa,

follitropina beta y follitropina delta. La alfa y la beta se diferencian en el vector utilizado para su expresión génica, en la purificación y en su glicosilación. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos y los estudios retrospectivos llevados a cabo en mujeres que se sometieron a FIV no han demostrado diferencias significativas (Koechling, 2017).

La principal complicación del tratamiento para la EOC en las TRA es el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO). Es una complicación yatrogénica que se caracteriza por un aumento persistente del tamaño de los ovarios acompañado de una extravasación de líquido del compartimento vascular hacia la pelvis y el abdomen fundamentalmente. El desarrollo de este cuadro se relaciona directamente con la estimulación farmacológica del ovario y, sobre todo, con el empleo de la gonadotropina coriónica humana (hCG), lo que induce la liberación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y otros mediadores del sistema renina-angiotensina ovárico que provocan un aumento de la permeabilidad vascular. Una respuesta ovárica excesiva se ha asociado a una menor probabilidad de embarazo y a peores resultados perinatales. Este hecho podría estar relacionado con una peor calidad de los ovocitos (mayor porcentaje de ovocitos inmaduros) y embriones, así como con una alteración de la receptividad endometrial secundaria a los cambios endocrinos (elevación de los niveles de progesterona plasmática al final de la fase folicular) que pueden producirse en una situación de hiperrespuesta. Esta situación de respuesta ovárica excesiva conlleva un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales, como un mayor porcentaje de partos pretérmino y de bajo peso al nacimiento. Sin embargo, no se ha encontrado asociación con un incremento del riesgo de aborto (Carrera, 2019).

Existen 2 formas en función del momento de aparición de SHO: SHO temprano, aparece a los 2-9 días después de la administración de la hCG; y SHO tardío, entre 10 y 17 días después de la ovulación. Clínicamente podemos clasificarlo en:

- SHO leve. Aparece hasta en 1/3 de los ciclos de EOC. Se caracteriza por la presencia de niveles elevados de estradiol en sangre junto con un aumento del tamaño de los ovarios (5-12 cm), distensión abdominal y sintomatología gastrointestinal leve (molestias abdominales en la parte inferior del abdomen, náuseas, vómitos, diarrea). El comienzo de los síntomas ocurre habitualmente al poco tiempo de la ovulación o de la recuperación ovocitaria, pero puede debutar días después. Hoy en día se considera una consecuencia normal del tratamiento. La progresión de la enfermedad se define por la persistencia y empeoramiento de los síntomas, así como por la aparición de la ascitis.

- SHO moderado. Se desarrolla en el 4% de los casos. Presenta los signos y síntomas de la forma leve, junto con ascitis visible por ecografía, que provoca distensión abdominal y molestias. En ocasiones, pueden aparecer náuseas y/o vómitos y diarrea.
- SHO severo. Es el menos frecuente (0,5-2%). Se caracteriza por la presencia de ovarios de diámetro superior a 12 cm junto con la presencia de dolor acompañado de uno o más de los siguientes signos:
 - Aumento rápido de peso.
 - Ascitis a tensión.
 - Inestabilidad hemodinámica: hipotensión ortostática, taquicardia.
 - Taquipnea.
 - Oliguria progresiva (<600 ml en 24 horas).
 - Anomalías analíticas: hematocrito >45%, leucocitosis (>15.000/ml), hiponatremia (<135 mEq/L) e hiperpotasemia (>5 mEq/L), alteración de las enzimas hepáticas (elevación de GOT o GPT), hipoalbuminemia <30 g/L, creatinina sérica >1-1,5 mg/dl y aclaramiento de creatinina <50 mL/h.
- SHO crítico o grado C. Cuando aparece ascitis asociada a hidrotórax y derrame pleural, junto con alteraciones analíticas como: hematocrito >55%, leucocitosis >25.000/ml, oligoanuria, creatinina >1,6 mg/dl, aclaramiento de creatinina <50 ml/min (Carrera, 2019).

El límite inferior de respuesta óptima a la estimulación ovárica fue definido por el Consenso de Bolonia en 2011, considerándose baja la respuesta de 3 o menos ovocitos. Además, está generalmente aceptado que la obtención de menos de 6-8 ovocitos se asocia a una menor probabilidad de embarazo. Sin embargo, no se ha alcanzado ningún consenso en cuanto al límite superior, pero se considera respuesta excesiva o hiperrespuesta la recuperación de más de 15 ovocitos tras haber sometido a la paciente a un protocolo convencional de EOC. Se estima que la prevalencia de este escenario se encuentra en torno al 7% (Carrera, 2019).

Existen una serie de factores de riesgo bien definidos en la aparición del SHO:

- Edad menor de 30 años (mayor reserva ovárica y mayor densidad de receptores de FSH).
- Índice de masa corporal (IMC) bajo.
- Presencia de ovarios poliquísticos: por mayor dotación de folículos antrales, alteración endocrina (ratio LH/FSH >2) e hiperinsulinemia, que modifican el umbral de respuesta a la FSH.

- Marcadores de reserva ovárica: determinación en sangre de la hormona antimülleriana (AMH) >3,36 ng/ml con una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 81,3%; y el recuento de folículos antrales mayor de 24, con una capacidad de predicción similar a la de la AMH. Parecen ser las variables predictoras más importantes.
- Y, por supuesto, antecedentes personales de hiperrespuesta ovárica en ciclos previos (existe riesgo de recurrencia) (Carrera,2019).

Como factores de riesgo secundario se encuentran:

- La concentración de estradiol en sangre (niveles >2500 pg/ml al día de la hCG están asociados a un aumento del riesgo).
- Estradiol con crecimiento rápido.
- Presencia de más de 14 folículos en desarrollo (>11 mm) o más de 15 de >14 mm el día de la administración de la hCG.
- VEGF elevado el día de la hCG.
- Más de 20 ovocitos obtenidos en la punción ovárica.
- Hematocrito superior al 35% el día de la punción folicular (Carrera,2019).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El estudio se basa en el posible beneficio que podrían obtener con el tratamiento con la folitropina delta aquellas pacientes en las que se prevea una hiperrespuesta ovárica y presenten una AMH elevada, dada la personalización de la pauta que ofrece dicho fármaco teniendo en cuenta el peso corporal de la paciente y la concentración de dicha hormona.

Hipótesis

La folitropina delta es un fármaco igual de eficaz que la folitropina alfa para obtener una respuesta ovárica y consecuencia de embarazo con un menor desarrollo de SHO en las pacientes sometidas a FIV con riesgo de hiperrespuesta ovárica y elevada AMH.

Objetivo primario

El objetivo primario del estudio será la evaluación de la respuesta ovárica y el desarrollo de SHO en la EOC con folitropina delta y folitropina alfa en mujeres con riesgo de hiperrespuesta y elevada AMH.

Objetivo secundario

El objetivo secundario es la no superioridad en cuanto a tasas de embarazo clínico de la folitropina delta frente a la folitropina alfa en la estimulación ovárica controlada en estas pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio piloto, observacional, retrospectivo, no intervencionista, unicéntrico, de no superioridad, sobre la dosificación individualizada del tratamiento de estimulación ovárica con folitropina delta (Rekovel) vs el tratamiento convencional con folitropina alfa (Gonal-f) en un grupo de pacientes muy concreto.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica y a las recomendaciones establecidas en la Declaración de Helsinki sobre los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos, revisada por última vez en la 64a Asamblea General, que tuvo lugar en Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013. Dado que se trata de un estudio observacional retrospectivo anonimizado, en el cual se realizó una base de datos desprovista de datos personales de las pacientes incluidas y estas fueron identificadas por el número de historia clínica, no se requirió consentimiento informado.

Sujetos seleccionados

Se incluyeron en el estudio todas las mujeres con edades comprendidas entre 18 y 40 años sometidas a FIV o ICSI durante los años 2018 y 2019 en cuyos ciclos de EOC recibieron folitropina delta y folitropina alfa. Además, las participantes debían estar diagnosticadas de infertilidad tubárica, grado I o II de endometriosis o infertilidad de origen desconocido. También se incluyeron aquellas mujeres cuyas parejas habían sido diagnosticadas de factor masculino de infertilidad. Otros criterios de inclusión importantes fueron buena salud (tanto física como mental), la presencia de una AMH previa al tratamiento igual o superior a 3,2 ng/ml determinada mediante la prueba Elecsys AMH immunoassay (Roche Diagnostics International, que es una medición totalmente automatizada, rápida, sensible y fiable), IMC entre 17,5 y 32,0 kg/m² (ambos incluidos), ciclos menstruales regulares de 24-35 días, presencia y no evidencia de alteración en ambos ovarios a excepción de ovarios poliquísticos y pruebas de imagen con un útero compatible con una funcionalidad normal.

Los principales criterios de exclusión fueron la existencia de endometriosis grado III o IV, la presencia de uno o más folículos ≥10 mm en la ecografía transvaginal previa al tratamiento, antecedentes de abortos recurrentes, el uso de fármacos contraceptivos u otros tratamientos hormonales (exceptuando la medicación tiroidea) durante el ciclo anterior a iniciar el tratamiento.

Randomización y enmascaramiento

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no se realizó ninguna intervención sobre la población a estudio, por lo que no fue necesario realizar ni randomización de los sujetos ni enmascaramiento del tratamiento.

Protocolo de tratamiento

Las pacientes incluidas en el estudio recibieron el protocolo de tratamiento habitual, sin modificaciones.

Las pacientes tratadas con Rekovelle recibieron una dosis diaria subcutánea en función de su peso y la concentración sérica de AMH determinada mediante la prueba automatizada de Elecsys AMH immunoassay. La máxima dosis diaria que se podía recibir era de 12 mcg. Las mujeres tratadas con Gonal-f recibieron una dosis fija de 150 IU (11 mcg) durante 5 días de tratamiento que, posteriormente, se ajustó en función de la respuesta folicular, siendo 450 IU la dosis máxima permitida (AEMPS,2018).

El tratamiento con las gonadotropinas recombinantes se inició en el día 2-3 del ciclo menstrual y se mantuvo hasta alcanzar el desarrollo folicular adecuado. Ambos grupos, a partir del sexto día de estimulación y hasta el final de este período, recibieron un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para inducir la maduración folicular final (AEMPS,2018).

El final de la maduración folicular se estableció en el momento en que había al menos 3 folículos de 17 o más milímetros de diámetro. Aquellas mujeres con <25 folículos de ≥ 12 mm, recibieron 250 mcg de hCG. En aquellas con 25-35 folículos de ≥ 12 mm, se pudo o bien cancelar el ciclo o bien administrar 0,2 mg de triptorelina (análogo GnRH). En caso de que hubiese >35 folículos de ≥ 12 mm o desarrollo folicular pobre (<3 folículos de ≥ 17 mm en el día 20), el ciclo se canceló. La retirada de los oocitos se produjo a las 36 ± 2 horas tras alcanzar la maduración folicular. Los oocitos posteriormente fueron inseminados mediante FIV o ICSI con esperma procedente de la pareja o de un donante. Como suplementación a la fase lútea se pudieron administrar 100 mg de progesterona vaginal 3 veces al día desde la recuperación de los ovocitos hasta la medición de la hCG (13-15 días después de la transferencia de embriones). Tras la transferencia del blastocisto se realizaron ecografías a las 5-6 y 10-11 semanas, para confirmar la existencia o ausencia de embarazo (AEMPS,2018).

Variables del estudio

Se establecieron como variables principales del estudio el número de folículos obtenidos tras la estimulación, considerándose como respuesta adecuada la obtención

de ≥ 3 y ≤ 25 folículos de ≥ 17 mm en el día 20; el número de ovocitos en metafase II (MII) y el desarrollo o no de SHO.

Como variables secundarias se definieron la tasa de embarazo clínico, definido como la presencia de al menos un embrión con latido cardíaco en la semana 10-11 tras la transferencia, y la tasa de implantación, definida como la existencia de embrión viable en la semana 10-11 después de la transferencia/número de blastocistos transferidos.

Análisis estadístico

El objetivo primario del estudio era la evaluación de la respuesta ovárica y el desarrollo de SHO en la EOC con follitropina delta y follitropina alfa en mujeres con riesgo de hiperrespuesta y elevada AMH ($>3,2$ ng/ml). En cuanto al objetivo secundario, se definió como la no superioridad en cuanto a tasas de embarazo clínico de la follitropina delta frente a la follitropina alfa en estas pacientes.

No se realizó un cálculo del tamaño muestral previo al inicio del estudio, sino que fueron incluidas en él todas aquellas pacientes con las características previamente descritas que entre los años 2018 y 2019 fueron sometidas a ciclos de estimulación ovárica con Rekovelle y Gonal-f previas a FIV o ICSI.

Se realizó tanto un análisis estadístico descriptivo como inferencial. Las variables cuantitativas se describieron mediante su media, desviación estándar y el número total de pacientes con dato disponible. Para el estudio de su correlación se realizó el test t de Student y para el análisis de las varianzas, la prueba F de Levene. En el caso de las variables cualitativas, fueron descritas mediante su distribución de frecuencias tanto absolutas como relativas y se empleó para el estudio de su asociación el test de la Chi-cuadrado y, en caso de tablas de más de 2x2, la razón de verosimilitud. Para estos análisis se empleó el programa SPSS.

RESULTADOS

La muestra estudiada estaba constituida por un total de 65 pacientes, de las cuales 34 (52,3%) fueron tratadas con Gonal-f y 31 (47,7%) con Rekovelle (Tabla 1). La población se caracterizaba por presentar una media de edad de 34,94 años, con una desviación típica de $\pm 3,539$ años; un IMC medio de $23,579 \pm 3,79$ kg/m² y una AMH media de $5,1180 \pm 2,37$ ng/ml. Las pacientes fueron estimuladas de media durante $9,54 \pm 1,880$ días, observándose un grosor de endometrio en el último control de $9,523 \pm 2,21$ mm. Se obtuvieron de media $9,52 \pm 4,641$ folículos ≥ 17 mm. Se puncionaron $10,06 \pm 5,018$ folículos y se obtuvieron $11,23 \pm 7,011$ ovocitos, de los cuales $9,02 \pm 5,639$ estaban en MII.

En cuanto al tipo de ciclo GnRH recibido, 63 de las pacientes (96,3%) fueron tratadas con antagonistas cortos y se produjeron 2 pérdidas (3,1%). En relación a la procedencia del esperma, 61 de las pacientes (93,8%) fueron fecundadas con el esperma de su pareja y en 2 (3,1%), la procedencia era de un donante. En este caso se produjeron 2 pérdidas (3,1%).

En cuanto a los resultados reproductivos, se produjeron 18 embarazos (27,7%), de los cuales 14 (59,89%) llegaron a término y se produjeron 4 abortos (6,2%). La tasa de implantación fue del 15,909% (16,98% en las pacientes tratadas con Gonal-f y 14,28% en las que recibieron Rekovelle). Además, se produjeron un total de 13 cancelaciones del tratamiento (Figura 1): 10 (15,4%) antes de la transferencia, 2 (3,1%) antes de la punción y 1 (1,5%) durante el tratamiento estimulador. Acerca de los motivos de dichas cancelaciones (Figura 2) se observa que en 8 de los casos (12,3%) se debió a riesgo de hiperestimulación, en 3 pacientes (4,6%) hubo una mala administración de la medicación, 1 paciente (1,5%) sufrió un hemoperitoneo, en otra (1,5%) el embrión fue no evolutivo y en 1 (1,5%) se produjo un fallo en la fecundación.

En el estudio de correlación entre el tipo de follitropina empleada y el grosor del endometrio en el último control, el número de folículos ≥ 17 mm, el número de folículos puncionados, el número de ovocitos obtenidos y el número de estos en MII se observó que para ambos grupos de tratamiento la prueba F de

	Total	Folitropina alfa (Gonal-f)	Folitropina delta (Rekovelle)
N.º pacientes	65 (100%)	34 (52,3%)	31 (47,7%)
Edad	34,94 ± 3,539 años	35,38 ± 3,124 años	34,45 ± 3,940 años
AMH	5,1180 ± 2,37 ng/ml	5,0859 ± 2,22 ng/ml	5,1532 ± 2,57 ng/ml
IMC	23,579 ± 3,79 kg/m ²	24,542 ± 4,26 kg/m ²	22,523 ± 2,92 kg/m ²
Tipo de ciclo GnRH			
Antagonista corto	63 (96,9%) ** 2 pérdidas (3,1%)	34 (100%)	29 (93,55%) ** 2 pérdidas (6,45%)
Días de estimulación	9,54 ± 1,880 días	10,53 ± 1,440 días	8,45 ± 1,710 días
Grosor de endometrio en último control	9,523 ± 2,21 mm	9,950 ± 2,07 mm	9,040 ± 2,30 mm
N.º folículos ≥ 17 mm	9,52 ± 4,641 folículos	10,09 ± 4,245 folículos	8,90 ± 5,036 folículos
Folículos puncionados	10,06 ± 5,018 folículos	10,74 ± 4,654 folículos	9,32 ± 5,369 folículos
Ovocitos obtenidos	11,23 ± 7,011 ovocitos	11,68 ± 6,222 ovocitos	10,74 ± 7,861 ovocitos
Ovocitos en metafase II	9,02 ± 5,639 ovocitos	9,21 ± 4,835 ovocitos	8,81 ± 6,483 ovocitos
Procedencia del esperma			
Pareja	61 (93,8%)	32 (94,1%)	29 (93,5%)
Donante	2 (3,1%) **2 pérdidas (3,1%)	1 (2,9%) ***1 pérdida (2,9%)	1 (3,2%) ***1 pérdida (3,2%)
Embarazos	18 (27,7%)	12 (35,3%)	6 (19,4)
Abortos	4 (6,2%)	3 (8,8%)	1 (3,2%)
Cancelaciones del ciclo	16 (21,62%)	4 (11,7%)	9 (29,1)
Riesgo de hiperestimulación	11 (14,9%)	2 (5,9%)	6 (19,4)
Mala administración de la medicación	3 (4,1%)		2 (6,5%)
Hemoperitoneo	1 (1,5%)		1 (3,2%)
Embrión no evolutivo	1 (1,5%)	1 (2,9%)	
Fallo en la fecundación	1 (1,5%)	1 (2,9%)	

Tabla 1. Resumen de las características generales de la muestra.

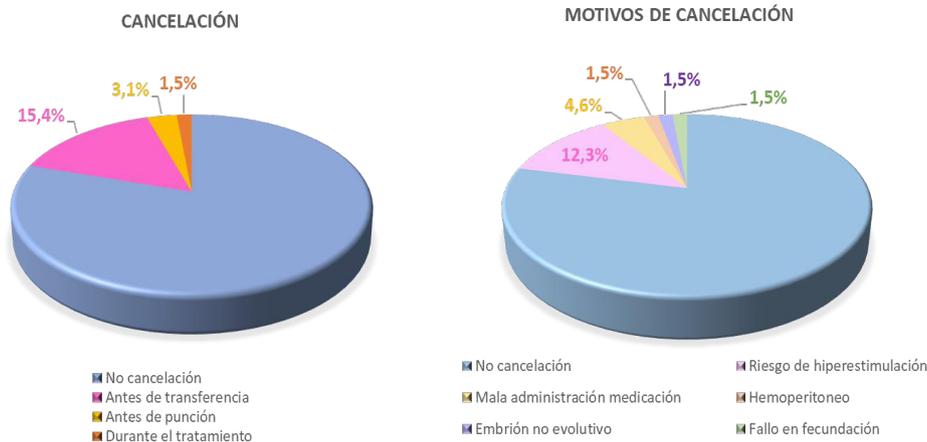


Figura 1 (izquierda). Representación gráfica de las cancelaciones. Figura 2 (derecha). Representación gráfica de los motivos de cancelación.

Levene indicaba que las varianzas de la variable dependiente eran iguales, salvo en el caso de los ovocitos en MII ($p=0.014$). Las pacientes tratadas con follitropina alfa presentaron un mayor grosor de endometrio en el último control (9.950 vs 9.040, $p=0.101$), un mayor número de folículos ≥ 17 mm (10.09 vs 8.90, $p=0.308$), mayor número de folículos puncionados (10.74 vs 9.32, $p=0.260$) y mayor número de ovocitos obtenidos (11.68 vs 10.74, $p=0.595$). En cuanto al número de ovocitos en MII, el resultado también fue

mayor en el grupo de tratamiento de Gonal-f (9.21 vs 8.81, p=0.781) (Tabla 2).

En el estudio de asociación entre el tipo de folitropina y la variable embarazo, se pudo observar que la proporción de embarazos con Gonal-f fue mayor que con Rekovelle (35.29% vs 19.35%, p=0.151). La tasa relativa de abortos también fue mayor en las pacientes tratadas con folitropina alfa (8.82% vs 3.23%, p=0.255). Sin embargo, la proporción de cancelaciones de tratamiento en las pacientes que recibieron Rekovelle fue mayor (29.03% vs 11.76%, p=0.129), siendo el riesgo de hiperestimulación ovárica superior con este tratamiento (19.35% vs 5.88%, p=0.037). En estas 2 variables, fue en las únicas en las que el número de casillas en las que se esperaba un recuento menor de 5 fue significativo, 62.5% y 83.3% respectivamente (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La folitropina delta, a diferencia del resto de gonadotropinas recombinantes, se expresa en una línea celular humana, las células retinianas fetales (Koechling,2017). Fue aprobada para su uso en Europa en 2016 y en España en 2018. La principal diferencia y potencial ventaja con respecto a las anteriores a nivel clínico es que permite una dosificación ajustada en función del IMC y la AMH de la paciente (Lunenfeld,2019). La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios estableció tras su aprobación una serie de dosis recomendadas. En caso de tratarse del primer ciclo de EOC, la dosis se debe calcular en función del peso corporal y la AMH medida en los 12 meses previos. Si la AMH tiene un valor inferior a 15 pmol/L (2,1 ng) la dosis recomendada es de 12 mcg/día independientemente del peso. En cambio, si la AMH posee valores superiores a los anteriores, la dosis es de 0,19 a 0,10 mcg/kg/día en función del valor de la AMH (AEMPS,2018) (Tabla 3).

AMH (pmol/l)	< 15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
Dosis/día	12 mcg	0,19 mcg/kg	0,18 mcg/kg	0,17 mcg/kg	0,16 mcg/kg	0,15 mcg/kg	0,14 mcg/kg	0,13 mcg/kg	0,12 mcg/kg	0,11 mcg/kg	0,10 mcg/kg

Tabla 3. Dosificación de la folitropina delta (Rekovelle) en función de la AMH (AEMPS,2018).

En caso de que la paciente se someta a más ciclos, la dosis se deberá mantener o ajustar en función de los resultados obtenidos previamente. Si la respuesta fue insuficiente, se aumentará la dosis un 25-50%; mientras que, si fue excesiva, se reducirá un 20-33%. Si la paciente sufrió SHO o riesgo de desarrollarlo la dosis se disminuye

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN (t de Student)			
	Folitropina alfa (Gonal-f)	Folitropina delta (Rekovelle)	Significación estadística
Grosor de endometrio en último control	9.950	9.040	p=0.101
N.º folículos ≥17 mm	10.09	8.90	p=0.308
Folículos punccionados	10.74	9.32	p=0.260
Ovocitos obtenidos	11.68	10.74	p=0.595
Ovocitos en metafase II	9.21	8.81	p=0.781
ESTUDIO DE CORRELACIÓN (Chi cuadrado)			
	Folitropina alfa (Gonal-f)	Folitropina delta (Rekovelle)	Significación estadística
Embarazo	12/34 (35,29%)	6/31 (19,35%)	p=0.151
Abortos	3/34 (8,82%)	1/31 (3,22%)	p=0.255
Cancelaciones del ciclo	4/34 (11,76%)	9/31 (29,03%)	p=0.129*
Riesgo de hiperestimulación	2/34 (5,88%)	6/31 (19,35%)	p=0.037**

*5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5.

**10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menos que 5.

Tabla 2. Resumen de los resultados en los estudios de asociación y correlación de las folitropinas y las variables analizadas.

un 33%. En ciclos repetidos, la dosis máxima permitida se establece en 24 mcg (AEMPS,2018).

Hasta el momento se han llevado a cabo 2 estudios con Folitropina delta (Rekovelle) previos a su autorización y comercialización. El primero, el ESTHER-1 (The Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and the Rest of the World), un ensayo clínico en fase III de no inferioridad de la folitropina delta (Rekovelle) vs la folitropina alfa (GONAL-f), aleatorizado, controlado, triple ciego, internacional y multicéntrico. Se llevó a cabo en 37 centros de investigación de 11 países diferentes. En el estudio participaron 1329 mujeres que se sometieron a estimulación ovárica controlada para FIV o ICSI. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la tasa de implantación y embarazo. Se demostró que Rekovelle era tan eficaz como GONAL-f para la EOC: el 30,7% (204 de 665) de las pacientes tratadas con Rekovelle se quedaron embarazadas, frente al 31,6% (209 de 661) de las tratadas con GONAL-f. Las tasas de implantación también fueron similares: 35,2% (206 de 585) con Rekovelle frente a 35,8% (209 de 584) con GONAL-f (Nyobe,2017).

Posteriormente, se llevó a cabo el ESTHER-2 (The Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and the Rest of the World 2), que evaluó la inmunogenicidad de la folitropina delta vs la de la folitropina alfa en pacientes sometidas a repetidos ciclos de estimulación ovárica. Era un estudio en fase III,

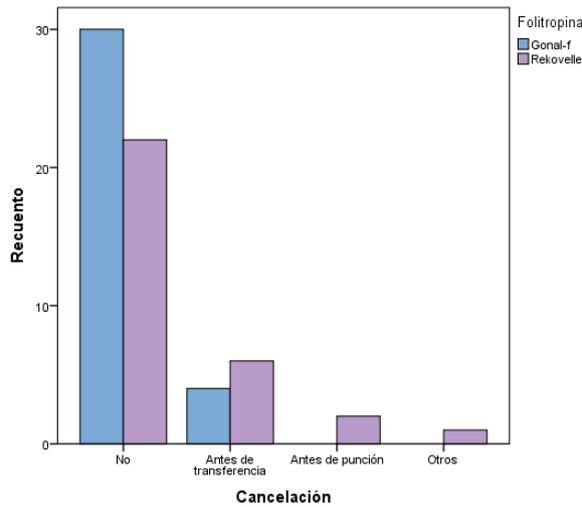


Figura 3. Representación gráfica de los casos en los que se canceló el ciclo de tratamiento en cada grupo de tratamiento.

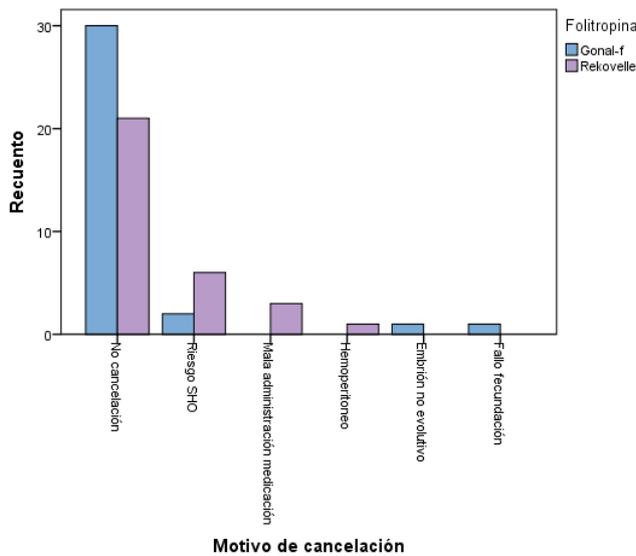


Figura 4. Representación gráfica de los motivos de cancelación del ciclo de tratamiento en cada grupo de tratamiento.

aleatorizado, controlado, triple ciego, con grupos paralelos, internacional y multicéntrico. Participaron 32 centros de investigación de 10 países diferentes. Se reclutó a un total de 2513 mujeres que se sometieron a estimulación ovárica controlada para FIV o ICSI. La variable principal a estudio era la presencia de anticuerpos anti-FSH después de 2 o más ciclos de estimulación ovárica. Se demostró que la incidencia de anticuerpos anti-FSH inducidos por el tratamiento tras el segundo y el tercer ciclo era la misma: 0,79% en el segundo ciclo con Rekovelle y 0,38% con GONAL-f (Bosch,2019).

Al analizar los resultados obtenidos en nuestro estudio, dado que ninguno es estadísticamente significativo, probablemente en relación con el pequeño tamaño muestral,

podemos concluir que la follitropina delta no es inferior en eficacia en la EOC de pacientes que se van a someter a TRA frente a la follitropina alfa. Tanto el número de folículos ≥ 17 mm, como el de folículos puncionados, como el número de ovocitos obtenidos y el número de estos en MII es similar en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, en cuanto al grosor del endometrio, en estudios futuros con un mayor tamaño muestral, sí se podría demostrar que con el Rekovelle se produce un menor engrosamiento, ya que la p obtenida se encuentra cerca de la significación estadística ($p=0.101$) siendo la muestra reducida.

En cuanto a las tasas de embarazo, parece que son mayores con follitropina alfa que con follitropina delta, pero los resultados nuevamente no son significativos. Además, este resultado podría estar influenciado por la reciente aprobación del uso de Rekovelle frente a la amplia experiencia que se tiene con Gonal-f y, por tanto, su todavía escaso uso. De nuevo, con los resultados obtenidos hasta el momento, podemos concluir que en cuanto a tasa de embarazo el Rekovelle no es inferior frente al Gonal-f.

Por otro lado, en el estudio de correlación entre el tipo de follitropina y las tasas de aborto tampoco obtenemos resultados significativos. Sin embargo, podemos observar que en el grupo de pacientes que han sido tratadas con follitropina alfa y que han conseguido quedarse embarazadas, el 25% sufrieron un aborto en el primer trimestre de la gestación, frente al 16,66% de las pacientes tratadas con follitropina delta. Sería interesante profundizar en este aspecto en estudios futuros, para comprobar si estos datos se deben al azar o si realmente la tasa de abortos con Rekovelle es menor, bien por ser la tasa de embarazos también menor o bien por otro motivo.

Por último, en cuanto a los resultados obtenidos sobre la relación entre la cancelación del ciclo, la causa de esta y el tratamiento recibido, debemos tener en cuenta que los resultados obtenidos no son extrapolables debido a que el reducido tamaño muestral puede haberlos falseado. En el caso de la cancelación del tratamiento, aunque a priori los resultados nos pueden llevar a concluir que se producen más cancelaciones en el grupo de pacientes tratadas con Rekovelle, debemos tener en cuenta que en el 62,5% de las casillas (5 casillas) se ha esperado un recuento menor de 5. Por este motivo, no podemos concluir que la follitropina delta esté relacionada con la suspensión del tratamiento. Lo mismo ocurre al analizar los motivos de la cancelación. De las pacientes tratadas con Rekovelle en las que se canceló el tratamiento, el 19,35% se debió a SHO frente al 5,88% en el grupo de Gonal-f con una $p=0.037$. El resultado es estadísticamente

significativo, pero de nuevo debemos tener en cuenta que en el 83,3% de las casillas (10 casillas) se ha esperado un recuento menor de 5 y, de nuevo, no podemos tomar el resultado como válido. Serán necesarios estudios con tamaños muestrales mayores para poder sacar conclusiones fiables sobre estos aspectos.

CONCLUSIONES

El SHO es una complicación en los TRA con una prevalencia nada despreciable que conlleva peores tasas de embarazo, complicaciones perinatales e incluso, maternas si el cuadro es grave. Además, hay que tener en cuenta que no existe ningún método que permita prevenir completamente el SHO. Por estos motivos, parece una estrategia razonable de prevención primaria la estratificación de todas las pacientes en función del riesgo y la individualización del tratamiento (Carrera,2019). Por eso, en este trabajo, hemos buscado comparar la eficacia del Gonal-f y el Rekovelle en un perfil muy concreto de pacientes. La principal limitación que presenta el estudio es el reducido tamaño muestral por la escasa experiencia que existe con Rekovelle en nuestro país dada su reciente aprobación. Por esta razón, se decidió realizar el diseño de un estudio piloto que pueda servir de guía para estudios futuros a mayor escala.

A pesar de los resultados obtenidos, podemos sacar algunas ideas claras en relación con la pauta óptima de tratamiento en pacientes con riesgo de desarrollar SHO. La primera, que estas pacientes tienen una dosis umbral superior a las pacientes con normorrespuesta, es decir, la dosis efectiva de gonadotropinas a la que se consigue superar los mecanismos de dominancia folicular del ovario es más alta. La segunda, que suelen presentar un margen terapéutico más estrecho, es decir, existe muy poca diferencia entre la dosis mínima efectiva (o dosis umbral) y la dosis que da lugar a una respuesta excesiva (Carrera,2019).

Por todo lo expuesto anteriormente, es importante continuar con el estudio de este nuevo fármaco como tratamiento para la EOC en pacientes que se someten a TRA. Los resultados pueden suponer un beneficio para cualquiera de las pacientes que se sometan a dichos tratamientos, ya que permitirá ajustar las dosis del fármaco en función de los resultados que se vayan obteniendo, y, especialmente, para aquellas que presentan antecedentes de SHO o factores de riesgo para desarrollarlo.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de posicionamiento terapéutico de follitropina delta (Rekovelle®) en la estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-folitropina-delta-Rekovelle-infertilidad.pdf?x17133> (Consultado en: julio 2019).
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):1-12.
- Kuohung W, Hornstein MD. Causes of female infertility. *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility> (Consultado en: enero 2020).
- Anawalt BD, Page ST. Causes of male infertility. *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-male-infertility> (Consultado en: enero 2020).
- Kuohung W, Hornstein MD. Overview of infertility. *UpToDate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infertility> (Consultado en: enero 2020).
- Lunefeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. *Front Endocrinol.* 2019;10(429):1-15.
- Koehling W, Plaksin D, Croston GE, Jeppesen JV, Macklon KT, Andersen CY. Comparative pharmacology of a new recombinant FSH expressed by a human cell line. *Endocr Connect.* 2017;6(5):297-305.
- Carrera Roig M, Caballero Campo M, De la Fuente Bitaine L. Estimulación ovárica para FIV-IC-SI en los ciclos con presunción de alta respuesta. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=guiasPracticaClinicas> (Consultado en: enero 2020).
- Nyobe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, García-Velasco JA, Klein BM, Arce JC, ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril.* 2017;107(2):387-396.
- Bosch E, Havelock J, Martin FS, Rasmussen BB, Klein BM, Mannaerts B, Arce JC, ESTHER-2 study group. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(2):195-205.

VULVOVAGINITIS SINTOMÁTICA



Lactobacillus rhamnosus
TOM 22.8
CEPA EXCLUSIVA

Muy cómodo
para la paciente

¡1 cápsula al día
durante 10 días!



CANDILACTOM®
El probiótico
de RÁPIDA ACCIÓN
y LARGA DURACIÓN¹

Artículo Original

Patrones de crecimiento fetal en el embarazo gemelar y su relación a la corionicidad

Fetal growth patterns in twin pregnancy and their relationship to chorionicity

Angulo Martínez C, Bartha Rasero JL

Hospital Universitario La Paz

RESUMEN

Introducción: La complicación más frecuente del embarazo, especialmente del gemelar, es el crecimiento intrauterino retardado (CIR). Sin embargo, incluso en el embarazo gemelar de curso fisiológico se observa una reducción del peso fetal estimado (PFE). Nuestro objetivo es discernir si esta disminución del PFE es patológica o no, justificando así el uso de las tablas de crecimiento globales o de tablas específicas para gemelos.

Métodos: Se evalúan 45936 ecografías fetales con la posterior realización de curvas de crecimiento en únicos y gemelos, y gemelos monocoriales o bicoriales. Se compara el PFE y parámetros de crecimiento fetal como la circunferencia abdominal (CA), la longitud femoral y la circunferencia cefálica entre ambos grupos en función de la semana gestacional. Resultados: A partir de la semana 28 se observan diferencias significativas del PFE entre únicos y gemelos. En los parámetros fetales se observa una divergencia precoz y mayor de la curva de la CA en la comparación entre únicos y gemelos respecto al resto de parámetros de crecimiento fetal.

Conclusiones: El crecimiento fetal entre únicos y gemelos es superponible hasta la semana 28, lo cual justifica el uso de tablas de crecimiento globales en estas semanas para la predicción de la presencia de CIR. Los resultados también sugieren que la CA es el parámetro más sensible en el hipocrecimiento fetal.

Palabras clave: Corionicidad, peso fetal estimado, crecimiento intrauterino retardado.

ABSTRACT

Background: The most common complication in pregnancy, especially in the multiple one, is the fetal growth restriction (FGR). However, even in physiological multiple gestation a reduction of estimated fetal weight (EFW) has been reported. Our aim is to distinguish whether this reduction of EFW in twins is pathological or not, justifying the use of global growth charts or specific charts for twins.

Methods: We retrieve data on 45936 ultrasound examinations to generate growth charts in singletons and twins, and monochorionic or dichorionic twins. We compare the EFG and the ultrasound size parameters such as abdominal circumference, femoral length and holocraneal circumference between singletons and twins according to the gestational age.

Results: From the 28th week, there are statistically significant differences in the EFG between singletons and twins. The AC is the growth parameter that shows the soonest and greatest divergence between singletons and twins.

CORRESPONDENCIA:

Cristina Angulo Martínez

Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario La Paz

Conclusions: Fetal growth in singletons and twins overlap until the 28th week which justifies the use of the same charts to predict IUGR. Our preliminary results suggest that the AC is the most sensitive parameter in the FGR.

Key words: Chorionicity, intrauterine growth restriction, estimated fetal growth.

1. INTRODUCCIÓN

El embarazo gemelar es una condición de gran relevancia obstétrica por su alta prevalencia e importancia clínica. La prevalencia ha aumentado en los últimos años, representando el 3- 4% de todas las gestaciones; principalmente debido al uso extendido de técnicas de reproducción asistida y al aumento de la edad materna en el momento de la gestación (Machado et al., 2017). La importancia clínica se traduce en la mayor cantidad de complicaciones perinatales, tanto para la madre como para los fetos (Stirrup et al., 2015).

Una de las complicaciones más frecuentes en el embarazo es la alteración del crecimiento intrauterino. Su prevalencia está desproporcionadamente aumentada en embarazos gemelares respecto a los embarazos de feto único (Filipecka Tyczka et al., 2021). Incluso en el embarazo gemelar de curso fisiológico se observa una disminución estadísticamente significativa del peso fetal estimado (PFE) durante la gestación y al nacer (Jin et al., 2020).

Un feto es pequeño para la edad gestacional (PEG) si su PFE se encuentra por debajo del percentil 10 en comparación con referencias poblacionales para su edad, aunque este hecho aislado no se considere patológico (Albu et al., 2014). Sin embargo, el crecimiento intrauterino retardado (CIR) es una condición patológica en la que el feto no alcanza su crecimiento biológico potencial (Gordijn et al., 2016). Éste se determina cuando el PFE está por debajo del percentil 3; o bien, cuando se reúnen otras características como el PFE inferior al percentil 10 sumado a un índice de pulsatibilidad de la arteria umbilical (IPAU) por encima del percentil 95 obtenido mediante ecografía Doppler (Wang et al., 2021).

Alrededor del 25-47% de los embarazos gemelares presentan CIR (Filipecka Tyczka et al., 2021). Por lo tanto, resulta de vital importancia realizar un adecuado control biométrico de los fetos por ecografía. A lo largo del segundo y tercer trimestre, los parámetros de mayor relevancia para el estudio del peso fetal son la circunferencia cefálica (CC), la longitud femoral (LF), la circunferencia abdominal (CA) y el diámetro biparietal (DBP) (Aggarwal & Sharma, 2020). No obstante, el PFE es el dato que resume todos estos parámetros y

se obtiene mediante la ecuación de Hadlock (Benson-cooper et al., 2021). Además, según (Cavallaro et al., 2018), la disminución de la velocidad de crecimiento de la CA es un factor de riesgo independiente del PFE para la predicción de CIR.

Existen numerosas tablas de percentiles, realizadas estadísticamente con medidas poblacionales, que tratan de predecir la trayectoria del crecimiento fetal (Deter et al., 2018). Las tablas trazan las curvas del PFE en base a la edad gestacional (EG) usualmente medida en semanas. Estas tablas sirven de referencia para sospechar la presencia de CIR y, si está presente, detectar el riesgo de complicaciones asociadas (Sovio et al., 2015). Sin embargo, la utilización de estas curvas y tablas de crecimiento poblacionales resultan poco precisas en gemelos (Giorgione et al., 2021). Esta imprecisión se traduce en el sobrediagnóstico de CIR y puede derivar en la realización de actuaciones médicas innecesarias y potencialmente perjudiciales para el feto y la madre. Recientemente, se están utilizando nuevas tablas específicas para embarazos gemelares, intentando evitar la subestimación del percentil (Briffa et al., 2021).

La disminución del PFE también parece estar relacionada con la corionicidad de los gemelos. Los embarazos gemelares se clasifican según su corionicidad en dos grupos: bicoriales, donde cada feto tiene su propia placenta, y monocoriales, en el caso de que ambos fetos compartan la misma placenta. En general, el embarazo de gemelos monocoriales se ha asociado a un mayor número de complicaciones perinatales. Concretamente, se ha observado que en gemelos monocoriales la disminución del PFE es mayor y más temprana que en gemelos bicoriales. El 20-45% de los gemelos monocoriales presenta CIR frente al 11-24% de los gemelos bicoriales (Filipecka Tyczka et al., 2021). Por lo tanto, es importante realizar el diagnóstico de la corionicidad en las primeras semanas de la gestación, frecuentemente mediante la presencia o no de signo lambda en la ecografía del primer trimestre o posteriormente mediante el número de placentas y el género fetal (Giorgione et al., 2021).

Cabe destacar que en los embarazos gemelares el crecimiento fetal de ambos fetos no es necesariamente parejo. De hecho, un alto porcentaje de discordancia del PFE entre ambos fetos se asocia a mayor número de complicaciones, independientemente de la corionicidad. Se considera discordancia patológica del PFE aquella mayor al 20-30% (Jahanfar et al., 2017).

Dado el estado actual del tema parece necesaria la realización de estudios que evalúen los patrones y curvas de crecimiento de una forma longitudinal, comparando semana a semana de gestación las similitudes y diferencias entre embarazos sencillos y gemelares;

teniendo en cuenta además las posibles diferencias en función de la corionicidad. Este es el objeto del presente estudio.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis principal es que el patrón de crecimiento en fetos de gestaciones gemelares difiere del de gestaciones únicas. La hipótesis secundaria indica que en las gestaciones monocoriales los gemelos presentan un menor crecimiento fetal que en las bicoriales y se presenta en edades más precoces de la gestación.

El objetivo principal del estudio consiste en la evaluación de los patrones de crecimiento fetal en el embarazo gemelar en comparación con el embarazo de feto único, esclareciendo el momento en el que ocurre la divergencia entre ambos.

Los objetivos secundarios comprenden la comparación de los patrones de crecimiento fetal entre embarazos gemelares monocoriales, bicoriales y embarazos únicos; así como la comparación del patrón de crecimiento de la circunferencia cefálica fetal, el patrón de crecimiento abdominal fetal y el crecimiento del esqueleto fetal entre embarazos únicos y gemelares.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Población y selección

Se trata de un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo donde se obtendrán las historias clínicas y parámetros medidos de las ecografías recogidas de la base de datos ASTRAIA. Las ecografías han sido realizadas entre junio de 2016 y octubre de 2021 a las mujeres embarazadas que acudieron al control rutinario prenatal en el Hospital Universitario La Paz, todas realizadas por médicos especializados de Obstetricia y Ginecología.

Los criterios de exclusión comprenden las gestaciones múltiples de más de dos fetos y la presencia de malformaciones fetales. Las ecografías se clasificarán en función del número de fetos: únicos y gemelos; y en caso de gemelaridad, en función de la corionicidad atendiendo a criterios ecográficos, pudiendo ser bicoriales y monocoriales. Se clasificarán como bicoriales aquellos en los que se visualicen dos placentas ecográficamente, la presencia de signo lambda en las ecografías del primer trimestre o la diferencia de sexo entre ambos fetos.

3.2 Variables de estudio

Se seleccionarán los siguientes parámetros de la base de datos: edad de la gestante, fórmula obstétrica, fecha de la ecografía, edad gestacional de la ecografía, corionicidad

y presencia de malformaciones fetales en el momento de la ecografía. Además, se obtendrán los valores medidos ecográficamente relacionados con el crecimiento fetal: la circunferencia cefálica (CC), la circunferencia abdominal (CA), la longitud del fémur (LF) y el diámetro biparietal (DBP).

Se realizará una estimación del peso fetal (PFE o EFW) en el momento de la ecografía a partir de la fórmula publicada por (Hadlock et al., 1985) $\log_{10} EFW = 1.326 - (0.00326 \times AC \times FL) + (0.0107 \times HC) + (0.0438 \times AC) + (0.158 \times FL)$. La unidad de medida serán los gramos.

La edad gestacional (EG) en el momento de la ecografía será calculada a partir de la longitud cefalo-caudal en la primera ecografía realizada durante el primer trimestre. Si la primera ecografía realizada es en el segundo trimestre, la EG se calculará a partir de la CC. La unidad de medida de la edad gestacional serán las semanas.

3.3 Análisis estadístico

Las variables estudiadas se registrarán en una base de datos Excel que será exportada para su análisis estadístico mediante el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Entre únicos y gemelos se realizarán comparaciones del PFE y del resto de parámetros de crecimiento fetal: CA, FL, CC y DBP. También se compararán las diferencias entre las tendencias de crecimiento entre los tres grupos únicos, gemelos bicoriales y monocoriales. El nivel de significatividad previamente establecido será del 95% ($p < 0.05$).

En primer lugar, se estudiará la correlación entre la variable dependiente PFE y la variable independiente edad gestacional (EG), realizándose un análisis de regresión con los coeficientes de Pearson o Spearman en función de su distribución. Con el objetivo de conocer el modelo que mejor predice el PFE, se realizará una comparación y estimación de las curvas. Además, para la comparación de tendencias de los patrones de crecimiento, se empleará un modelo mixto considerando el PFE como la variable dependiente, la edad gestacional como covariable y la gemelaridad como factor fijo.

La CA se estudiará mediante los modelos mixtos, siendo la EG la covariable y la gemelaridad el factor fijo. Se calcularán las curvas de regresión en ambos grupos. A partir de la semana 20 se estudiará la presencia de diferencias significativas en los parámetros de crecimiento fetal, mediante el test de la T de student.

Para el estudio comparativo de los patrones de crecimiento entre únicos, gemelos bicoriales y gemelos monocoriales, se estimará qué modelo de predicción se ajusta en los tres grupos. También se compararán las tendencias de crecimiento a partir de los modelos mixtos.

Desde la semana 20 se realizará comparación del PFE a partir del test de ANOVA. En el caso de hallar diferencias significativas, se utilizará el test post-hoc de Bonferroni en esa semana para comparar a los gemelos bicoriales con los monocoriales.

4. RESULTADOS

Se evalúan un total de 45936 ecografías fetales, de las cuales se excluyen 335 por pertenecer a embarazos con otra corionicidad (0,7%) y 1449 de fetos que presentaron malformaciones fetales (3,2%). Las ecografías incluidas en los análisis estadísticos comprenden un total de 44170 (96,1%) del volumen inicial.

4.1 Comparación del PFE entre únicos y gemelos

Se realizan curvas de crecimiento con el PFE en únicos y gemelos en función de las semanas, empezando por la semana 21, mostradas en la Figura 1. Visualmente, la curva del PFE de únicos finaliza alrededor de la semana 41 y la de gemelos cerca de la semana 38. Además, en las primeras semanas ambas curvas son prácticamente superponibles. Entre las semanas 26 a la 30 se comienza a observar la divergencia de las curvas. A medida que aumentan las semanas la divergencia es gráficamente mayor. En los únicos, la curva siempre es creciente con una pendiente mayor en las últimas semanas. En la curva de gemelos, se observa un estancamiento del crecimiento cerca de la semana 36 y, posteriormente, una pendiente negativa en las últimas dos semanas.

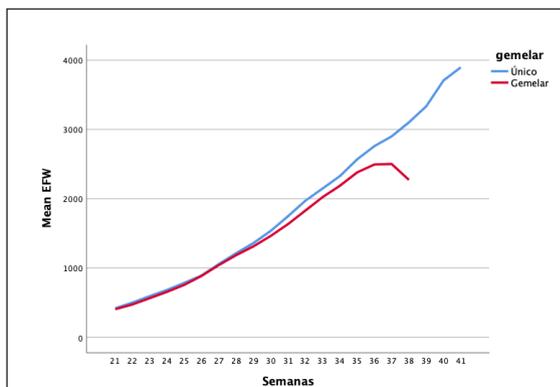


Figura 1. Curva de PFE en únicos y gemelos desde la semana 21 hasta el nacimiento.

Se calculó la curva de predicción del PFE mediante los modelos mixtos. En el modelo lineal se obtuvo un valor $R^2 = 0,932$ en únicos y $R^2 = 0,895$ en gemelos, siendo significativo en ambos. La curva de regresión lineal mediante los modelos mixtos en únicos fue: $y = -2,59e3 + 1,46e2 * x$; comparada con la de gemelos que fue: $y = -2,23e3 + 1,26e2 * x$.

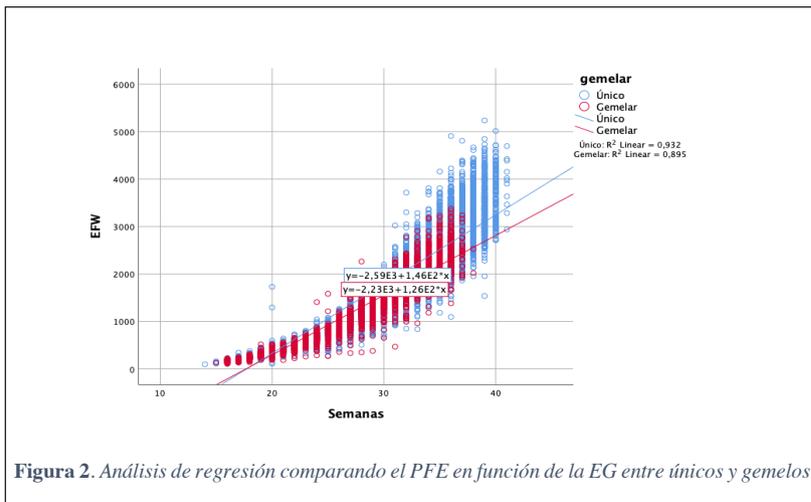


Figura 2. Análisis de regresión comparando el PFE en función de la EG entre únicos y gemelos.

Se compara el PFE entre ambos grupos en las diferentes semanas, mediante el test de la T de student. Hasta la semana 27 inclusive no hubo diferencias significativas en el PFE entre gemelares y únicos ($p=0,44$ en semana 27). Ya en semana 28 las diferencias fueron significativas ($p=0,02$), creciendo progresivamente con cada semana estas diferencias.

4.2 Comparación del PFE según corionicidad

En la Figura 3 se observa la comparación del PFE entre sencillos, bicoriales y monocoriales. La curva de gemelos monocoriales finaliza una semana antes que la de bicoriales. Las tres curvas son visualmente superponibles hasta la semana 26. En la semana 26 se observa la divergencia de la curva de monocoriales respecto a las otras dos. A partir de las semanas 29- 30, es la curva de bicoriales la que se aleja de la curva de sencillos para aproximarse a la curva de monoriales, siendo prácticamente iguales las curvas de gemelos hasta la semana 35. Desde la semana 35 disminuye la pendiente de gemelos monocoriales y bicoriales. Sin embargo, la disminución es más acusada en monocoriales. La pendiente comienza a negativizarse la semana 36 en monocoriales y 37 en bicoriales.

Tanto el modelo mixto como el análisis de los modelos cuadráticos de regresión mostraron patrones diferentes entre los diferentes grupos de corionicidad. La

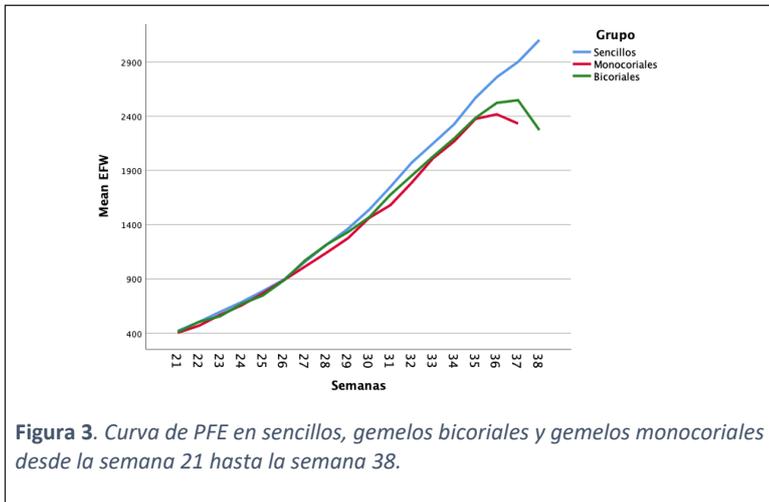


Figura 3. Curva de PFE en sencillos, gemelos bicoriales y gemelos monocoriales desde la semana 21 hasta la semana 38.

predicción es altamente significativa en todos los grupos ($p < 0,0001$). No obstante, fue ligeramente superior en el caso de los únicos ($R^2 = 0,95$) en comparación con los gemelos bicoriales ($R^2 = 0,91$) y monocoriales ($R^2 = 0,92$). También el cálculo mediante modelos mixtos mostró diferencias entre patrones de crecimiento de los tres grupos ($p < 0001$). (Figura 4)

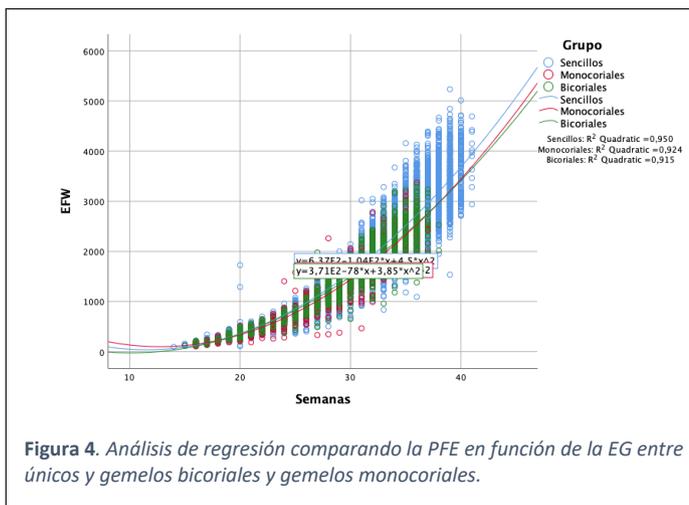


Figura 4. Análisis de regresión comparando la PFE en función de la EG entre únicos y gemelos bicoriales y gemelos monocoriales.

Se realizó el test de ANOVA desde la semana 20 comparando el PFE entre los tres grupos. En las semanas en las que se observarán diferencias estadísticamente significativas, se realizaría estudio “post hoc” con el test de Bonferroni. En la semana 28 se demostraron diferencias significativas en la comparación entre bicoriales y monocoriales una disminución aún menor del PFE ($p < 0,0001$) en monocoriales. En el resto de las semanas analizadas no hubo diferencias estadísticamente significativas.

4.3 Comparación del resto parámetros del crecimiento fetal entre únicos y gemelos

En cuanto a la predicción de la CA, se observa que los tres modelos que mejor la predicen fueron el lineal, el cuadrático y el cúbico ($R^2 = 0,92, 0,94$ y $0,94$; $p < 0,0001$ respectivamente) siendo ligeramente superior en el modelo cuadrático. El modelo de predicción fue levemente superior en sencillos en comparación con gemelares, aunque en ambos casos fue altamente significativo ($R^2 0,96$ y $0,94$ respectivamente $p < 0,0001$). Se realiza un análisis de regresión tomando como variable dependiente la CA y como variable independiente la EG en el momento de la ecografía. El análisis de modelo mixto mostró una diferencia significativa en tendencias ($p < 0,0001$) en el patrón de crecimiento de la CA

entre gemelares y únicos. La ecuación de regresión lineal para la predicción de la CA en gemelos fue la siguiente: $y=1,11e2+15,1*x-0,09*x^2$ y aquella para únicos fue: $y=96,35+13,94*x-0,07*x^2$ (Figura 3)

Por último, en la comparación de la CA, LF, DBP y CC entre únicos y gemelos las gráficas presentan una divergencia de las curvas más tempranas en la CA respecto al DBP. Las cuatro gráficas no se superponen.

Por lo tanto, se decidió realizar un análisis en la semana 28 (Tabla 1). Se compararon los cuatro parámetros: CA, LF, CC y PFE, entre únicos y gemelos. No se asumieron las varianzas iguales por la falta de significación en el test de Levene. Se observaron diferencias significativas en CA ($p = 0,014$) y PFE ($p = 0,031$) y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la LF ($p = 0,89$) y la CC ($p = 0,147$).

5. DISCUSIÓN

Según las curvas de crecimiento fetal obtenidas, la curva de gemelos finaliza en la semana 38. Este hecho concuerda con la semana límite estipulada para la inducción del parto en gemelos bicoriales biamnióticos. A partir de esta semana, son mayores los riesgos de progresar con el embarazo que los de finalizar con él, de manera espontánea o inducida. En gemelos monocoriales se finaliza en la semana 37 por un aumento de riesgo adicional.

Se confirma la hipótesis del menor crecimiento fetal en gemelos respecto a sencillos. Esta disminución del crecimiento es estadísticamente significativa a partir de la semana 28. Por lo tanto, hasta la semana 28 estaría justificada la utilización de curvas de percentiles del PFE comunes para ambos grupos de fetos. Sin embargo, se debería estudiar la adecuación de estas curvas a partir de este momento, con el objetivo de minimizar

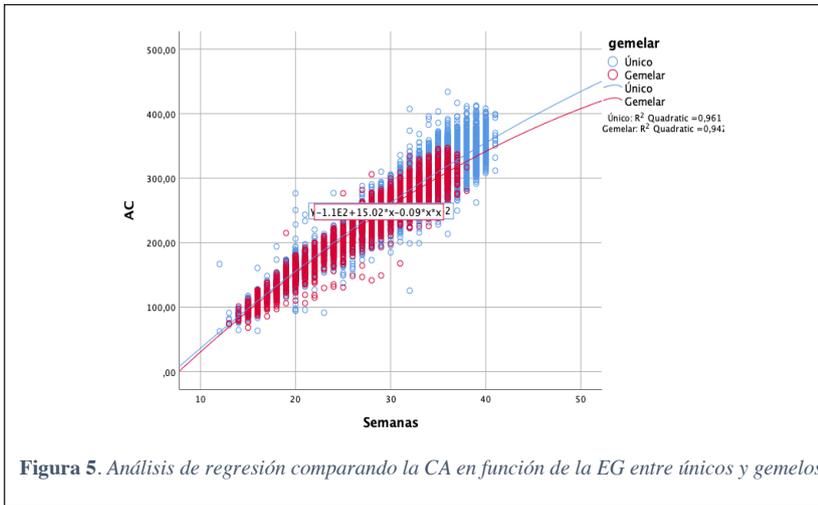


Figura 5. Análisis de regresión comparando la CA en función de la EG entre únicos y gemelos.

En cuanto a los resultados de la comparación de gemelos según la corionicidad, la gráfica en las últimas semanas sugiere un menor crecimiento o estancamiento del crecimiento en gemelos monocoriales respecto a bicoriales. Debido a un insuficiente tamaño muestral en estas semanas, con solo 6 ecografías de gemelos monocoriales en la semana 37, no fue posible hallar diferencias significativas. Nuestro estudio solo halló diferencias significativas en el PFE entre monocoriales y bicoriales en la semana 28 en el test post-hoc de Bonferroni, lo cual no resulta relevante. Por lo tanto, de acuerdo con nuestro análisis, no es pertinente el uso de curvas de crecimiento diferentes en gemelos dependiendo de la corionicidad.

Los parámetros de crecimiento fetal, al igual que el PFE, muestran diferencias entre los dos grupos de estudio, gemelos y sencillos. Al igual que el PFE, valor que engloba al resto de parámetros de crecimiento, se observa la divergencia de las dos curvas a partir de una determinada semana. La semana en cuestión difiere en función del parámetro estudiado.

Cobra especial importancia la CA, la cual ha sido descrita como parámetro más sensible a la hora de la identificación de del CIR en diversos estudios (Cavallaro et al., 2018), sin contar con el PFE. En las gráficas generadas con nuestra muestra se puede llegar a la misma conclusión. Concretamente, a partir

de la semana 28 algunos parámetros de crecimiento fetal mostraron diferencias significativas entre ambos sencillos y gemelos: el PFE y la CA. Con estos datos se podría interpretar que la CA es el parámetro que se altera de forma más precoz. En la comparación del resto de parámetros entre únicos y gemelos se observa una divergencia más tardía. Por lo tanto, se puede concluir que la CA es un buen marcador de la disminución del PFE por sí mismo.

La principal fortaleza de este estudio es el amplio tamaño muestral, un gran número de ecografías, cerca de 50000, que han permitido sacar conclusiones con mayor

Independent Samples Test

		Levene's Test		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
CC (HC)	Equal variances assumed	1,110	,292	1,437	949	,151
	Equal variances not assumed			1,452	859,586	,147
CA (AC)	Equal variances assumed	,386	,534	2,449	946	,015
	Equal variances not assumed			2,460	843,789	,014
LF (FL)	Equal variances assumed	3,694	,055	1,659	944	,098
	Equal variances not assumed			1,704	900,583	,089
PFE (EFG)	Equal variances assumed	1,879	,171	2,142	936	,032
	Equal variances not assumed			2,160	843,277	,031

Tabla 1. Test T de student comparación de la CC, CA, LF y PFE entre únicos y gemelos en la semana 28.

el sobrediagnóstico de CIR; valorando la utilización de curvas específicas para gemelos en el tercer trimestre de embarazo.

La curva de crecimiento fetal en sencillos es ascendente con un aumento de la pendiente que es progresivo. No obstante, en gemelos la curva sufre una disminución pronunciada de la pendiente, es decir, del crecimiento. En la última semana parece incluso que se negativiza, esto no se debe a una disminución del PFE en esta semana, probablemente sea debido al menor tamaño muestral ya que la mayoría de las gestaciones de este grupo habían finalizado previamente. En las últimas semanas el tamaño muestral de gemelos está limitado y sesgado.

precisión. Además, el Hospital Universitario la Paz no solo cuenta con un gran volumen de pacientes, también destaca su gran número de gestantes seguidas por su condición de embarazo gemelar.

La limitación más importante es la menor cantidad de ecografías en gemelos monocoriales durante las últimas semanas debido a la finalización de la gestación en semanas previas. Tampoco se ha realizado distinción entre las gestaciones de fetos con CIR y aquellas de curso fisiológico por dos motivos. El primero es que muchas de las ecografías de las primeras semanas no terminaron de realizar el seguimiento en nuestro hospital y no era posible saber si esos fetos habían desarrollado CIR, resultando difícil la clasificación. Y el segundo porque el objetivo de nuestro estudio era realizar a nivel global el estudio del crecimiento fetal, solo excluyendo los fetos con malformaciones y aquellos con gestaciones de más de dos fetos.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Los datos han sido incluidos en una base de datos anonimizada que no incluye nombre, número de historia ni otros datos de filiación que permitan identificar al paciente. Dicha base de datos será custodiada por los investigadores del estudio y solo será utilizada a los efectos de los análisis planteados. No se cederá a terceros para ningún tipo de utilización.

7. CONCLUSIONES

El crecimiento fetal entre fetos de embarazos únicos y gemelares es superponible hasta la semana 28. A partir de esta semana, se observan diferencias significativas que van aumentando proporcionalmente al número de semanas.

No pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas en la comparación del PFE entre gemelos bicoriales y monocoriales, probablemente por el insuficiente tamaño muestral de gemelos monocoriales en las últimas semanas. No obstante, se observó diferencias en el crecimiento respecto a únicos, apareciendo un aplanamiento de la curva de crecimiento una semana antes en los monocoriales (35 semanas) que en los bicoriales (36 semanas).

La divergencia de las curvas de gemelos respecto a únicos es precoz y más acusada en función del parámetro estudiado. La CA destaca como parámetro de crecimiento que se afecta de forma más temprana; pudiendo ser estudiado su uso como marcador precoz, en los próximos años.

Por todos los resultados obtenidos concluimos finalmente que las curvas de crecimiento de embarazos únicos pueden ser utilizadas para embarazos gemelares hasta la semana 28 de gestación. A partir de entonces,

probablemente el uso de gráficas y tablas ajustadas para gemelos prevenga un sobrediagnóstico de CIR. No obstante, serían necesarios más estudios focalizados en el tercer trimestre del embarazo, que incluyan el estudio Doppler fetal y placentario y un análisis exhaustivo de los casos y causas de CIR tardío para alcanzar conclusiones definitivas en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aggarwal, N., & Sharma, G. L. (2020). Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. *Indian J Radiol Imaging*, 30(02): 149-155
2. Albu, A. R., Anca, A. F., Horhoianu, V. V., & Horhoianu, I. A. (2014). Predictive factors for intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and Life*, 7(2): 165-171.
3. Benson-cooper, S., Tarr, G. P., Kelly, J., & Bergin, C. J. (2021). Accuracy of ultrasound in estimating fetal weight in New Zealand. *Australian Journal of Ultrasound in Medicine*, 24(1): 13-19.
4. Briffa, C., Stirrup, O., Huddy, C., Richards, J., Shetty, S., Reed, K., & Khalil, A. (2021). Twin chorionicity-specific population birth-weight charts adjusted for estimated fetal weight. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 58(3): 439-449
5. Cavallaro, A., Veglia, M., Svirko, E., Vannuccini, S., Volpe, G., & Impey, L. (2018). Using fetal abdominal circumference growth velocity in the prediction of adverse outcome in near-term small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(4): 494-500
6. Deter, R. L., Lee, W., Yeo, L., Erez, O., Ramamurthy, U., Naik, M., & Romero, R. (2018). Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), 656-678.
7. Filipecka Tyczka, D., Jakiel, G., Kajdy, A., & Rabijewski, M. (2021). Is growth restriction in twin pregnancies a double challenge? - A narrative review. *Journal of Mother and Child*, 24-30.
8. Giorgione, V., Briffa, C., Di Fabrizio, C., Bhate, R., & Khalil, A. (2021). Perinatal Outcomes of Small for Gestational Age in Twin Pregnancies: Twin vs. Singleton Charts. *Journal of Clinical Medicine*, vol 10(4): 643.
9. Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorghiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction:

- a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(3): 333-339.
10. Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R. S., Deter, R. L., & Park, S. K. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 151(3), 333-337.
 11. Jahanfar, S., Lim, K., & Ovideo-Joekes, E. (2017). Birth weight discordance and adverse perinatal outcomes. *Journal of Perinatal Medicine*, 45(5): 603-611.
 12. Jin, B., Huang, Q., Ji, M., Yu, Z., & Shu, J. (2020). Perinatal outcomes in dichorionic diamniotic twins with multifetal pregnancy reduction versus expectant management: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(25).
 13. Machado, M., Lima Teixeira, E., Ferreira, L. M., Rodrigues, F., Henriques, R., & Afonso, E. (2017). Impacto da Corionicidade nas Complicações Perinatais da Gestação Gemelar. *Acta Médica Portuguesa*, 30(1): 12-16.
 14. Sovio, U., White, I. R., Dacey, A., Pasupathy, D., & Smith, G. C. S. (2015). Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *The Lancet*, 386(10008): 2089-2097.
 15. Stirrup, O. T., Khalil, A., Antonio, F., Thilaganathan, B., Bahamie, A., Bhide, A., Deans, A., Egbor, M., Ellis, C., Gandhi, H., Hamid, R., Hutt, R., Matiluko, A., Morgan, K., Pakarian, F., Papageorghiou, A., Peregrine, E., & Roberts, L. (2015). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 45(3): 301-307.
 16. Wang, Y., Zhang, A., Stock, T., Lopriore, E., Oepkes, D., & Wang, Q. (2021). The accuracy of prenatal diagnosis of selective fetal growth restriction with second trimester Doppler ultrasound in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *PloS One*, 16(8).

ANEXO

Se presentan las gráficas de comparación entre los dos grupos de fetos únicos y gemelos en función de los parámetros de crecimiento fetal a lo largo de las semanas, finalizando en el momento del parto.

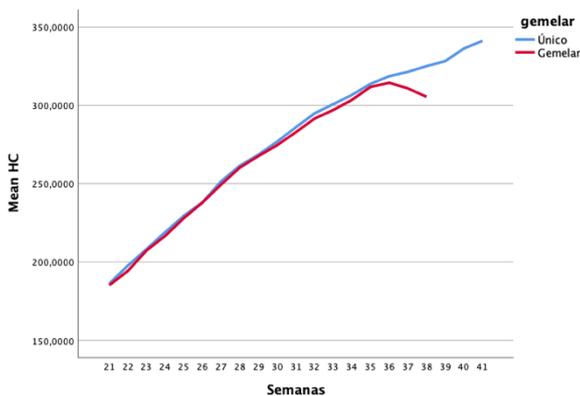


Figura 6. Curva de la circunferencia cefálica en únicos y gemelos desde la semana 21 hasta el nacimiento.

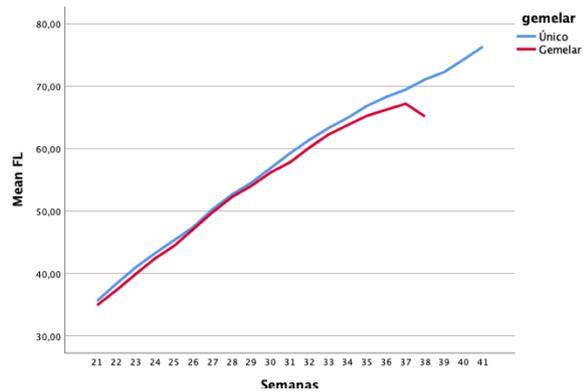


Figura 7. Curva de la longitud femoral en únicos y gemelos desde la semana 21 hasta el nacimiento.

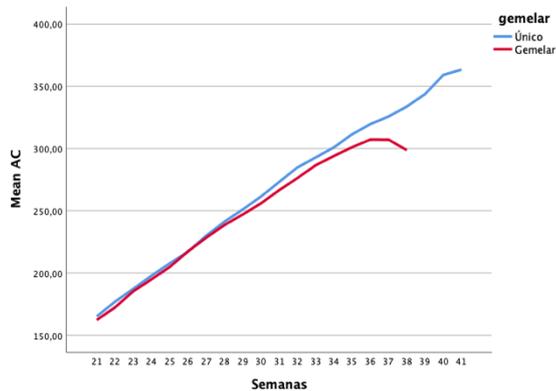


Figura 8. Curva de la circunferencia abdominal en únicos y gemelos desde la semana 21 hasta el nacimiento.

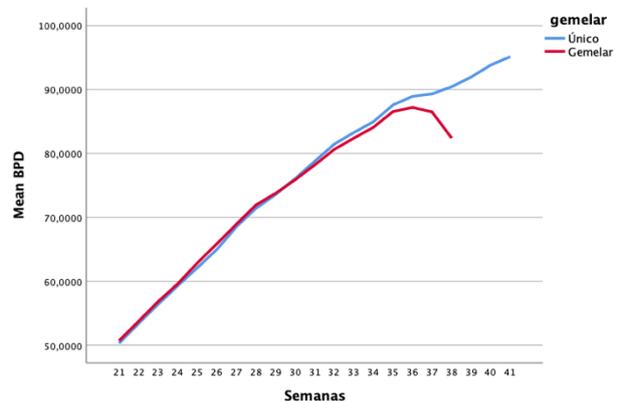
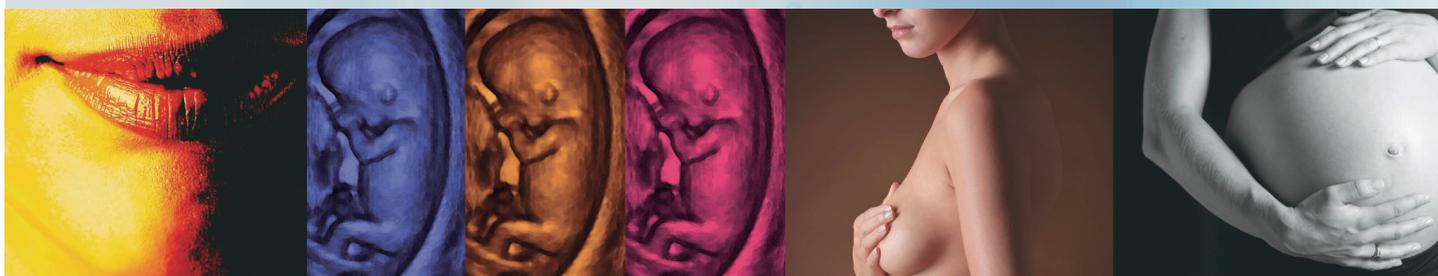


Figura 9. Curva del diámetro biparietal en únicos y gemelos desde la semana 21 hasta el nacimiento.

XXI Jornadas Nacionales HM Gabinete Velázquez

Actualizaciones en Ginecología y Obstetricia



29 de febrero y
1 de marzo

📍 Novotel Madrid Center

Más información
Secretaría Técnica
Meet & Forum

91 517 87 88
estela.arevalo@meetandforum.com

jornadashmgabinetevelazquez.com

HM
hm hospitales
Somos tu Salud

Artículo Original

Factores predictores de respuesta a terapia sistémica primaria en cánceres de mama fenotipo HER2

Predictive factors of response to primary systemic therapy in HER2 phenotype breast cancers

Horstmann Sendagorta M, Sánchez-Méndez JI

Hospital Universitario La Paz

RESUMEN

En general, los tumores que presentan mayores tasas de respuesta a la Terapia Sistémica Primaria (TSP), en términos de reducción de la carga tumoral, son también los que en conjunto tienen un comportamiento más agresivo. Un ejemplo paradigmático de esto son los cánceres de mama fenotipo Her2. En ellos el alcanzar una respuesta patológica completa (RPC), algo que no ocurre en todos los casos, tiene un importante valor pronóstico.

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo de mujeres diagnosticadas de carcinoma de mama Her2, en un periodo de 5 años en nuestro centro, que recibieron TSP y posteriormente fueron intervenidas quirúrgicamente. Estudiamos las variables clínicas e histopatológicas de los tumores Her2 que puedan explicar la variabilidad en la respuesta al tratamiento con TSP, y la capacidad predictiva de la resonancia magnética (RM) que, siendo elevada, dista de ser óptima.

Resultados: Recogimos los datos de 132 pacientes, y la mayoría tenían un tumor ductal infiltrante, de alto gra-

do y con Ki67 alto. La respuesta radiológica completa (RRC) se obtuvo en el 65,9% de la muestra, y la RPC, según los criterios de Miller y Payne (M&P), en el 58,3% de casos.

Las variables que presentaron relación con la RPC fueron un valor de Ki67 elevado, el fenotipo molecular Her2 puro, y RRC. Al realizar el análisis multivariante, observamos que todas ellas se mostraron como independientes.

Conclusiones: En los tumores de mama Her2 positivos que reciben TSP, la RRC, el fenotipo Her2 puro y el Ki67 elevado se relacionan con una mayor tasa de RPC.

ABSTRACT

In general, the tumors that show the highest response rates to primary systemic therapy (PST), in terms of tumor burden reduction, are also the ones that behave most aggressively overall. A paradigmatic example of this are the Her2 phenotype breast cancers. In these cancers, achieving a pathological complete response (PCR), which does not occur in all cases, has an important prognostic value.

Material and methods: We conducted a retrospective observational study of women diagnosed with Her2 breast cancer, in a 5-year period in our center, who received PST and subsequently underwent surgical intervention. We studied the clinical and histopathological variables of Her2 tumors that may explain the variability in response to PST, and the predictive capacity of magnetic resonance imaging, which, although high, is far from optimal.

CORRESPONDENCIA:

José Ignacio Sánchez-Méndez
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario La Paz

Results: We collected data from 132 patients, most of whom had a high-grade, infiltrating ductal tumor with high Ki67. Complete radiological response (CRR) was obtained in 65.9% of the sample, and PCR, according to Miller and Payne (M&P) criteria, in 58.3% of cases.

The variables associated with PCR were high Ki67 value, pure Her2 molecular phenotype, and post-PST CRR. When multivariate analysis was performed, we observed that all of them were shown to be independent.

Conclusions: In Her2-positive breast tumors receiving PST, CRR, pure Her2 phenotype and elevated Ki67 are associated with a higher rate of PCR.

INTRODUCCIÓN

El empleo de TSP es cada vez más frecuente en el tratamiento del cáncer de mama debido a que:

- proporciona información sobre la eficacia del tratamiento
- permite ofrecer a un número importante de pacientes tratamientos quirúrgicos menos agresivos (Ates et al., 2021; Novoa, 2019)
- tiene valor pronóstico (Yu et al., 2021).

En general, los tumores que presentan mayores tasas de respuesta (reducción de la carga tumoral) a la TSP son también los que en conjunto tienen un comportamiento más agresivo. Se trata de los conocidos como cánceres de mama triple negativos (receptores de estrógenos y progesterona negativos y Her2neu negativo), y especialmente los cánceres de mama Her2 (sobrexpresan Her2) (Carey et al., 2007). Estos últimos suponen en torno al 15% de todos los casos y su interés está en que, gracias a las terapias diana que se han desarrollado en los últimos años, podemos ofrecer tratamientos muy eficaces (tasas de RPC superiores al 50%) con una toxicidad controlada (Untch, Konecny, Paepke, & von Minckwitz, 2014). Constituyen, sin duda, el subtipo en el que mejor se pueden objetivar los beneficios de la TSP, por lo que hoy en día esta es la propuesta terapéutica inicial de elección para la mayoría de ellos (Chen, Colosimo, & Lim, 2021).

La terapia neoadyuvante en tumores Her2 está basada en fármacos diana que actúan bloqueando la vía de señalización celular Her2: Trastuzumab, Pertuzumab..., acompañados en los primeros ciclos de algún quimioterápico convencional (taxanos en especial) (Untch et al., 2014).

Esta forma de abordar los cánceres de mama Her2 ha mejorado notablemente el pronóstico global de estas pacientes. A pesar de lo cual, todavía un 25% van a presentar recurrencias (Ates et al., 2021; Chen et al., 2021). Y, en la mayoría de casos, va a ser en aquellas que no al-

cancen respuesta patológica completa a la TSP, mientras que aquellas que sí la consiguen la recurrencia será muy infrecuente (Untch et al., 2014).

Actualmente, el factor que mejor determina la respuesta a la TSP es la RM postTSP, pero sus resultados distan de ser óptimos. Otras técnicas de imagen empleadas son la ecografía o el PET, aunque tienen menor capacidad de predicción de respuesta (Marinovich et al., 2013). Por todo ello, resulta de gran interés poder identificar cuáles pueden ser otros factores predictores de la respuesta a la TSP en los cánceres de mama Her2.

HIPÓTESIS

En los cánceres de mama fenotipo Her2, la respuesta patológica al tratamiento con TSP se puede predecir a partir de las características clínicas de las pacientes, y las histopatológicas de los mismos.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es encontrar las características clínicas e histopatológicas de la población de pacientes con tumores fenotipo Her2 que puedan explicar la variabilidad en la respuesta al tratamiento con TSP.

Los objetivos secundarios son:

- Describir el grado de respuesta radiológica y patológica que se alcanza tras la TSP tanto en la mama como en la axila, y su posible relación
- Cuantificar la capacidad predictiva de conseguir RPC que tiene la RM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo observacional mediante el análisis de la población de pacientes atendidas en nuestro centro con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de carcinoma de mama con inmunofenotipo Her2 (Goldhirsch et al., 2013) en el periodo 2016-2020, en el Hospital Universitario La Paz (HULP).
- Que recibieron TSP y, posteriormente, fueron intervenidas quirúrgicamente

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de carcinoma de mama subtipos diferentes a Her2 - Tratamiento quirúrgico primario
- Pacientes metastásicas
- Varones
- Menores de edad
- Que no cumplan los criterios de inclusión

Las variables estudiadas fueron la edad (años), el estado climatérico al diagnóstico (pre- perimenopáusica / postmenopáusica), tamaño tumoral por imagen (mm), área total (mm), localizado / multifocal o multicéntrico, lateralidad (izquierda / derecha), localización (cuadrante superior externo / inferior externo / superior interno / inferior interno / intercuadrantes externos · internos · superiores · inferiores / retroareolar), tipo histológico (ductal infiltrante / otro), grado de diferenciación histológica (G) (8) (1 / 2 / 3), RE (%), RP (%), Ki67 (alto: >30 / intermedio: 20-30 / bajo: <20), fenotipo molecular (Her2 puro / luminal Her2), afectación axilar inicial (cN0, cN1, cN2, cN3), respuesta radiológica en mama (completa: 100% / parcial mayor: 85-99% / parcial menor: <85%), porcentaje de respuesta radiológica en mama (%), afectación axilar final (sí / no), número de ganglios positivos, grado de afectación (macrometástasis, micrometástasis), linfadenectomía (LA) (sí/no), número de ganglios positivos en la LA, tamaño tumoral por anatomía patológica (AP) (mm), porcentaje de respuesta en AP (%), grado de respuesta patológica en mama según M&P (G1 / G2 / G3 / G4 / G5) (Ogston et al., 2003), grado de respuesta patológica en mama según el Residual Cancer Burden (RCB) cuantitativo y cualitativo (RPC, I, II, III) (Criterios Monroe Dunaway Anderson (MDA) (Symmans et al., 2007)), permeación vascular (sí / no), respuesta patológica ganglionar (Criterios de Sataloff: N-A (ausencia de enfermedad y fibrosis), N-B (ausencia de enfermedad sin fibrosis), N-C (enfermedad metastática y fibrosis), N-D (enfermedad metastática sin fibrosis)).

Protocolo de Actuación

El manejo de las pacientes incluidas en el estudio se recoge en la siguiente figura.

En axila, de forma general, a las pacientes sin afectación axilar inicial o aquellas cN1 que se negativizaron tras la TSP, se les realizó una BGC; mientras que a las cN1 que no negativizan tras la TSP, o presentan afectación axilar inicial cN2-3, se les realizó una LA.

Análisis estadístico

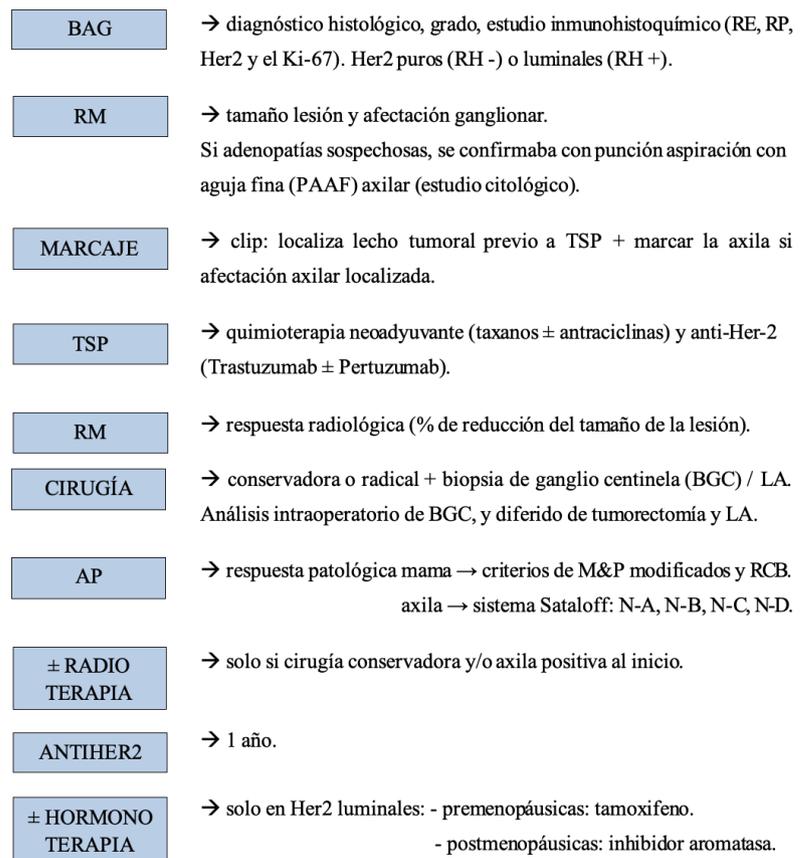
Realizamos el análisis descriptivo de todas las variables. Las variables dicotómicas o categóricas se determinaron mediante frecuencias y porcentajes. Las variables

cuantitativas fueron analizadas según si seguían o no una distribución normal. Para saberlo, empleamos el test de Kolmogorov - Smirnov. Las que sí resultaron ser paramétricas, con una distribución normal, fueron analizadas con la media y desviación típica; mientras que las no paramétricas, que no la siguieron, fueron analizadas con la mediana y rango intercuartílico (RIC).

Analizamos la posible relación de las distintas variables (independientes) con el grado de respuesta patológica a la TSP según M&P (variable dependiente). Las comparaciones entre los dos tipos de variables se realizarán mediante tablas de contingencia (estadístico Chi cuadrado) si se compara con una variable cualitativa, pruebas paramétricas (t de student) si se compara con una variable cuantitativa con distribución normal, y pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney) si no sigue la distribución normal.

Posteriormente, empleamos una regresión logística para

Figura 1: Protocolo de actuación en mujeres desde el diagnóstico de cáncer de mama Her2 positivo



Abreviaturas: BAG, Biopsia con Aguja Gruesa; RE, Receptor de Estrógenos; RP, Receptor de Progesterona; RH, Receptor Hormonal; RM, Resonancia Magnética; TSP, Terapia Sistémica Primaria; LA, Linfadenectomía Axilar; AP, Anatomía Patológica; M&P, criterios de Miller y Payne; RCB, Residual Cancer Burden.

ponderar la influencia real de cada una de las que resulten individualmente significativas. En primer lugar, realizamos, mediante regresión logística binaria, el análisis univariante con los posibles factores asociados, con el fin de estudiar cuáles se asocian con la variable RPC. Con las variables que en el análisis anterior obtuvieron una $p < 0,15$ realizamos un modelo de regresión logística multivariante con el método de pasos sucesivos hacia adelante, con una probabilidad de entrada $p < 0,05$ y una probabilidad de salida $p > 0,1$.

Para cuantificar la capacidad predictiva de conseguir RPC que tiene la RM, hemos realizado un análisis de sensibilidad (del total que alcanzaron RPC, en qué porcentaje se observó RRC) y especificidad (del total que no alcanzaron RPC, en qué porcentaje no se observó RRC), calculando también el valor predictivo positivo (VPP) (cuando se observa RRC qué probabilidad hay de obtener RPC) y negativo (VPN) (cuando no se observa RRC qué probabilidad hay de no obtener RPC), y la precisión diagnóstica de la RM respecto al resultado del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

El análisis estadístico se realizó en colaboración con Juan José de la Cruz, doctor y profesor de Medicina Preventiva de la Universidad Autónoma de Madrid, y con el soporte del software IBM SPSS Statistic version 26.0 (IBM Corp., 2019). Se ha aceptado como estadísticamente significativo una $p < 0,05$ para todas las variables.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de medicamentos (CEIm) del HULP, con el número PI - 5093.

RESULTADOS

En el estudio recogimos un total de 132 pacientes. La tabla 2 del anexo recoge los resultados de las variables analizadas y escribo, a continuación, los más destacados.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Características clínicas

La edad media fue de 52,9 (desviación típica 13,3), con una edad mínima de 24 y máxima de 81 años. Respecto al estado climatérico, el 50,0% fueron peri o premenopáusicas y el otro 50,0% son postmenopáusicas.

El 51,5% presentaba el tumor en la mama derecha, y la mayor parte (42,4%) en el cuadrante superior externo. Así mismo, gran parte se diagnosticaron con un tamaño tumoral T2 (59,8%). En cuanto al área total medido en la RM, la mediana fue de 35,0 mm (RIC 25,0 - 60,0). La mayoría (60,4%) presentó una lesión localizada, y 43,9% (58) presentaron afectación axilar inicial, de las cuales el 50,9% eran cN1.

Un dato curioso observado es que el segundo origen más frecuente de las pacientes era Filipinas.

Características histopatológicas biopsia percutánea

Respecto al tipo histológico, la gran mayoría (93,2%) fue de tipo ductal infiltrante. En cuanto al grado histológico, predominaron los G3 (56,1%). Con respecto al fenotipo molecular, los tumores luminales Her2 constituyeron el 59,8% (79) del total y los Her2 puros el 40,2% (53). Más de la mitad (58,5%) presentó un valor de Ki67 alto.

Respuesta Radiológica tras TSP

Se observó respuesta radiológica completa (RRC) en la RM postTSP en 65,9% de los casos, parcial mayor en un 7,8% de casos, y menor o nula en el resto.

Aspectos quirúrgicos

En la mama se realizó cirugía conservadora en 69,7% de casos. En axila se realizó exclusivamente BGC en 88 pacientes (66,7%), BGC seguida de LA en 21 (15,9%), y LA directa en 23 (17,4%).

Características histopatológicas pieza quirúrgica - mama

La mediana del tamaño del tumor resecado fue de 0 mm (RIC 0 - 8,8), con un máximo de 70 mm. En este estudio la RPC medida con criterios de M&P se obtuvo en el 58,3%, similar al valor de RPC según los criterios RCB (57,8%) sobre los 102 casos en los que fue aplicable.

Características histopatológicas pieza quirúrgica - axila

En total el 78,8% (104) de las pacientes tuvieron axila negativa tras la cirugía axilar: el 87,2% de las que se realizó BGC, y el 39,1% de las que se realizó LA de inicio.

En la figura 2 se muestra el manejo de las mujeres según eran cN0 o cN1-3, y los resultados de la BGC y LA.

Sin afectación axilar inicial - cN0

El resultado de la BGC realizado a las 74 pacientes cN0, mostró afectación metastásica en 8 de ellas (10,8%), 3 con macrometástasis, en las que se completó LA, y 5 sólo con micrometástasis.

Afectación axilar inicial positiva - cN1-3

La mayor parte de pacientes cN positivas se negativizaron tras la TSP, de forma que sólo se objetivó enfermedad metastásica en 25 (43,1%) de ellas, de las cuales en el 75,0% existían signos de respuesta parcial (N-C).

Figura 2: Manejo de pacientes según afectación axilar inicial

cN0 (74) 56,1%	TSP	BGC (74)	Negativa (66) 89,2%	LA	No (5) 62,5%	Negativos (2) 66,6%
			Positiva (8) 10,8%		Si (3) 37,5%	
cN1-3 (58) 43,9%	TSP	BGC (35)	Negativa (29) 82,9%	LA	No (15) 51,7%	Negativos (9) 64,3%
			Positiva (6) 17,1%		Si (14) 48,3%	
	LA (23)		Negativos (9) 39,1%		No (2) 33,3%	Negativos (3) 75,0%
			Positivo (14) 60,9%		Si (4) 66,7%	

Abreviaturas: cN, afectación axilar inicial; BGC, Biopsia Ganglio Centinela; LA, Linfadenectomía Axilar.

ANÁLISIS COMPARATIVO UNIVARIANTE

Relación variables y grado de respuesta de MyP

Los resultados se exponen en la tabla 3 del anexo.

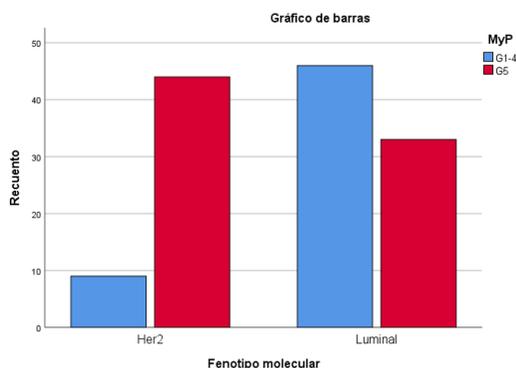
Las características clínicas de las pacientes estudiadas (edad, estado climatérico...) no se correlacionan con el grado de respuesta al tratamiento con TSP. A continuación, describo aquellas variables posiblemente predictoras de respuesta patológica a la TSP, es decir, aquellas cuyo estudio de comparación de la relación con el grupo que tiene RPC (G5) según M&P y su relación con el grupo restante (G1-G4) resultó ser estadísticamente significativo.

Las variables que sí mostraron relación y que son importantes a la hora de predecir la RPC según la respuesta a la TSP son el fenotipo molecular, el valor de Ki67 y la respuesta radiológica postTSP.

Fenotipo Molecular

La tasa de RPC fue mayor en los casos de Her2 puros (83,0%) que en los luminales Her2 (41,8%) con relación significativa ($p < 0,001$). (figura 3)

Figura 3: Grado de respuesta patológica (M&P) a la TSP en función del fenotipo molecular



Abreviaturas: M&P, Criterios de Miller & Payne; TSP, Terapia Sistémica Primaria.

Índice de Proliferación Ki67

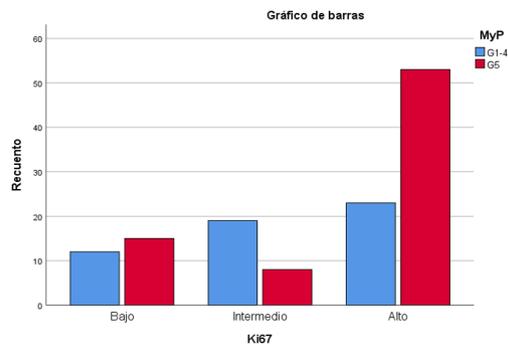
La tasa de RPC según si el Ki67 era alto, intermedio o bajo, fue de 69,7%, 29,6% y 55,5%, respectivamente. Esta variable sí presentó relación con el grado de respuesta patológica en mama ($p = 0,001$). También analizamos esta variable como cuantitativa ordinal, y también observamos diferencia significativa ($p < 0,006$) entre ambos grupos. (figura 4)

Respuesta radiológica tras TSP

Esta variable se relacionó significativamente con la respuesta patológica ($p < 0,001$). (figura 5)

Hemos realizado un análisis de la capacidad predictiva de la RM respecto al resultado del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, cuyos

Figura 4: Grado de respuesta patológica (M&P) a la TSP en función del Ki67

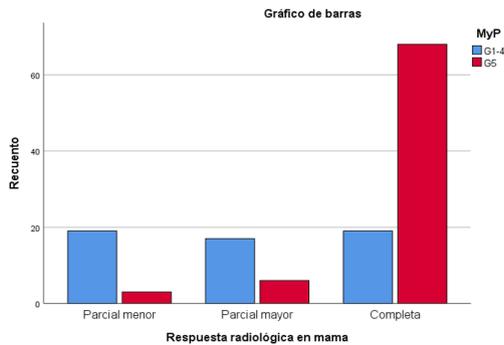


Abreviaturas: M&P, Criterios de Miller & Payne; TSP, Terapia Sistémica Primaria.

resultados se exponen a continuación en la tabla 1 (en la tabla 1 del anexo también incluimos los IC). La variable resultado es RPC, por lo que los parámetros están calculados de acuerdo a objetivar dicha respuesta. Para ello, hemos calculado los siguientes parámetros, con un nivel de confianza del 95%:

- Sensibilidad: se observó RRC en 88,3% del total que alcanzaron RPC.
- Especificidad: no se observó RRC en 65,5% del total que no alcanzaron RPC.
- Valor predictivo de RPC (VPP): cuando se observa RRC, hay una probabilidad de 78,2% de obtener RPC.
- Valor predictivo de enfermedad residual (VPN): cuando no se observa RRC, hay una probabilidad de 80,0% de no obtener RPC.
- Precisión diagnóstica o concordancia: 78,79%.
- Cociente de probabilidad positivo: es 2,56, y el cociente de probabilidad negativo es 0,18.

Figura 5: Grado de respuesta patológica (M&P) a la TSP en función de la respuesta radiológica (RM)



Abreviaturas: M&P, Criterios de Miller & Payne; TSP, Terapia Sistémica Primaria; RM: Resonancia Magnética.

Tabla 1: valor predictivo de RPC en mama que alcanza la respuesta radiológica en la mama

		Respuesta Patológica		
		Completa n (%)	Parcial n (%)	Total n (%)
Respuesta Radiológica (RM)	Completa	68 (78,2)	19 (21,8)	87 (65,9)
	Parcial	9 (20,0)	36 (80,0)	45 (34,1)
Total		77 (58,3)	55 (41,7)	132

Abreviaturas: RM: Resonancia Magnética.

De todos ellos, el VPP es el de mayor interés clínico y es el que refleja el porcentaje de acierto de futura RPC al afirmar que observa RRC en la RM, es decir, que 78,2% de todas las veces que el radiólogo afirma que hay RRC, se observa luego la RPC.

Relación entre respuesta patológica en mama y axila

Globalmente, en el 87,5% (28) de las pacientes cN1-3 en las que se observa RPC en la mama también se observa en axila y, de forma similar, en el 82,4% (28) de las pacientes en las que se observa RPC en axila también se observa en la mama.

ANÁLISIS COMPARATIVO MULTIVARIANTE

La regresión logística multivariante se realizó para ponderar la influencia real de cada una de las que resultaron individualmente significativas. Los resultados aparecen en la tabla 4 del anexo, en donde se exponen los odds ratio (OR) de las variables estudiadas. Por ejemplo, se podría decir que es 10,14 veces más probable no alcanzar una RPC si una paciente presenta una respuesta radiológica parcial mayor con respecto a si presentara una RRC.

En el análisis multivariante las tres variables, fenotipo molecular, valor de Ki67, y la respuesta radiológica post-TSP, se mantuvieron como independientes. Así, ante una RRC, que globalmente tiene un VPP del 78,2%, en el caso de que se trate de:

- un tumor de mama fenotipo Her2 puro, la probabilidad de RPC (VPP) pasa a ser del 97,3% (IC: 84,2-99,9), es decir, una probabilidad de 36 de RPC frente a 1 de nRPC, y,

- un tumor de mama fenotipo Luminal Her2, que por se tiene un VPP de tan solo el 64%, al considerar el valor de Ki67, si es superior al 30%, pasa a ser del 81,5% (IC: 61,25-93,0).

DISCUSIÓN

Características clínicas

En las poblaciones con cáncer de mama la variable edad, en general, no se comporta de forma normal, ya que los casos tienden a acumularse preferentemente en edades más avanzadas. No ocurre así en nuestra población, que sigue una distribución normal, y con una edad media inferior a la habitual, similar al estudio H, y en la zona inferior del intervalo de la edad media de cáncer de mama, que es de 45 a 70 años (Novoa, 2019). Con todo ello, tan sólo la mitad de las pacientes eran postmenopáusicas. Estos dos datos pueden deberse a que los cánceres agresivos se presentan a edades más jóvenes, y a que aquellas que recibieron un tratamiento quirúrgico primario probablemente pertenezcan, en gran parte, al grupo de postmenopáusicas, ya que en edad avanzada no se suele tratar con QT por el mal estado general de las pacientes (por lo que no fueron incluidas en el estudio).

La mayor parte se diagnosticaron en estadio T2, similar al estudio de Novoa (Novoa, 2019). El diagnóstico en estadios II-III es cada vez menor como consecuencia de las campañas de screening y la concienciación de la mujer y la sociedad sobre el cáncer.

Características histopatológicas biopsia percutánea

Respecto al tipo histológico, la gran mayoría era de tipo ductal infiltrante como dice la literatura y reflejan diversos estudios (Del Prete et al., 2019; Novoa, 2019), que afirman que dicho subtipo supone el 70-80% de todos los cánceres infiltrantes de mama.

El grado histológico es uno de los parámetros histomorfológicos más importantes, ya que su correlación con el pronóstico ha sido confirmada en múltiples estudios y ayuda a los clínicos a la toma de decisiones terapéuticas (Elston, Ellis, & Pinder, 1999; Novoa, 2019). En nuestra muestra, predominan los tumores de alto grado, similar a lo publicado por Novoa en su estudio (62%) (Novoa, 2019).

Con respecto al Ki67, la mayoría de casos presenta un Ki67 elevado, como habitualmente corresponde a este subtipo tumoral. El punto de corte del Ki67 no está claramente definido, y es un parámetro variable entre laboratorios. En nuestro estudio hemos considerado un Ki67 intermedio de 20 a 30%, y elevado a partir de 30%, tal

y como consensúa el grupo de expertos del congreso de Saint Gallen, que afirma que los tumores con Ki67 mayor de 20 serían claramente de alto riesgo frente a los que están por debajo que serían de bajo riesgo (Coates et al., 2015).

La proporción de tumores Her2 puros (40,2%) es similar a la muestra del estudio de Novoa (43%) (Novoa, 2019).

Respecto a la permeación vascular, sí se relaciona con el grado de respuesta ($p = 0,001$), si bien en nuestra serie puede existir un sesgo al no estar bien documentado en todas las muestras.

Respuesta radiológica tras TSP y aspectos quirúrgicos

La valoración clínica de la respuesta a la TSP, entendida como la disminución o desaparición del tumor en la mama o en la axila, se realiza mediante una combinación de exploración física y técnicas de imagen como la mamografía, ecografía y RM (Woolf, Padhani, & Makris, 2015). Dichos métodos han demostrado buena capacidad para predecir RPC, siendo la RM la prueba de elección tal como se demuestra en el meta-análisis que incluye 44 estudios, donde la capacidad de predicción de RPC de la RM es superior a la de la mamografía (Marinovich et al., 2013). Se ha demostrado también que esta capacidad de la RM para predecir RPC depende del subtipo biológico, siendo mejor en los tumores Her2 positivos y triple negativos que en los luminales (Novoa, 2019).

La tasa de RRC medida mediante RM obtenida fue de 2/3, similar a la obtenida en el estudio de Novoa (63,0%), y esto permitió una elevada tasa de cirugía conservadora (69,7%), también similar a dicho estudio (66,0%) (Novoa, 2019).

Características histopatológicas pieza quirúrgica - mama

La definición de RPC varía según las diferentes comunidades científicas (Untch et al., 2014). Por ejemplo, algunos consideran RPC como ausencia de componente invasivo, mientras que otros consideran, además, el componente intraductal. Hay investigadores que definen RPC como ausencia de cáncer residual y de ganglios afectados, si bien otros consideran el primero con independencia de la afectación ganglionar (Buzdar et al., 2005; Untch et al., 2014; Von Minckwitz et al., 2011). En nuestro trabajo hemos considerado que obtenemos una RPC en función de los criterios M&P, así como del RCB en los casos en los que estaba disponible.

El sistema de M&P consiste en una escala de 5 puntos donde se da valor al efecto de la TSP en reducir la celularidad tumoral. El inconveniente de M&P es que no tiene en cuenta el tamaño del tumor, y no evalúa la afectación ganglionar axilar (aunque en la práctica para ello se emplea la clasificación del sistema Sataloff). En nuestra serie, la tasa de RPC según M&P fue de 58,3%, comparable a otros estudios (Novoa, 2019) donde se emplearon los mismos esquemas de tratamiento de quimioterapia (antraciclinas y taxanos) asociados a Trastuzumab.

La escala RCB, evalúa simultáneamente la respuesta en mama y en axila, y está validada como factor pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes, con peor pronóstico a medida que RCB aumenta (Symmans et al., 2017; Yu et al., 2021). Así, numerosos estudios han demostrado que alcanzar RPC es el parámetro más importante para el aumento de supervivencia global (Cortazar et al., 2014; Del Prete et al., 2019), adecuado para pacientes con tumores triple negativo y Her2 (subtipos agresivos), y menos válido para luminal B (Untch et al., 2014). Según el estudio de Novoa, las pacientes que alcanzaron RPC tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad y una tendencia a mejorar la supervivencia global (Novoa, 2019).

Identificar a los subgrupos de pacientes con elevada tasa de RPC permitirá cirugías menos invasivas y menos intervenciones radiológicas (Untch et al., 2014).

La tasa de RPC es similar entre criterios M&P y RCB, si bien es ligeramente inferior en ésta porque sus criterios son más exigentes.

Características histopatológicas pieza quirúrgica - axila

Sin afectación axilar inicial

El porcentaje de pacientes que al diagnóstico presentaban una axila en apariencia clínicamente negativa, pero que mostraron algún grado de afectación en la BGC, fue menor a lo recogido por la literatura, en torno al 15%, y son reflejo, más que de progresión durante la TSP, de las limitaciones inherentes a la evaluación radiológica.

Afectación axilar inicial positiva

Más de la mitad de pacientes con afectación axilar inicial no presentan enfermedad axilar tras la TSP. Esta es una de las grandes ventajas del abordaje terapéutico neoadyuvante en estos casos pues permite evitar LA innecesarias.

ANÁLISIS COMPARATIVO UNIVARIANTE

Relación variables y grado de respuesta de MyP

La identificación de parámetros clínicos y patológicos predictores de la respuesta al tratamiento no están claramente definidos (Del Prete et al., 2019). En nuestro estudio hemos visto relación en las 3 variables mencionadas; en cambio, según ciertos estudios, los parámetros histomorfológicos más importantes son, además de Ki67, otros como el tamaño del tumor, la afectación ganglionar y el grado de diferenciación (Elston et al., 1999; Yerushalmi, Woods, Ravdin, Hayes, & Gelmon, 2010).

Fenotipo molecular

En nuestro estudio, en comparación con el estudio de Novoa, la tasa de RPC fue mayor (58,3% frente a 51%), la RPC en Her2 puros fue mayor (83,0% frente a 64%) y la RPC en los luminales Her2 fue similar (41,8% frente a 41%)(Novoa, 2019).

La mayor tasa de RPC observada en los tumores receptor hormonal (RH) negativo frente a los tumores RH positivo ($p = 0,001$, mayor que en el estudio I con $p = 0.006$) se ha visto en otras series y estudios en el tratamiento neoadyuvante de los tumores Her2 positivos (Gianni et al., 2012) como el meta-análisis de Cortazar (Cortazar et al., 2014) o el meta-análisis de Broglio (Broglio et al., 2016). Esto puede ser debido a la resistencia cruzada entre la vía Her2 y la del receptor de estrógeno, lo que confiere resistencia a las terapias dirigidas a cada una de ellas (Gianni et al., 2010).

Se ha visto en diferentes estudios publicados que el nivel de amplificación del gen Her2 es un factor que tiene relación con alcanzar una RPC, y afirman que a mayor intensidad en la amplificación existía mayor número de respuestas, y esto se relacionaba con beneficio a largo plazo en mejoras en la SLE y SG (Hellyer, Kim, & Koland, 2001; Novoa, 2019). En el estudio GeparQuattro se ha analizado el receptor Her2 truncado y señalan la posibilidad de que se trate de un factor predictor de respuesta al Trastuzumab incluso mejor que el HER2 status. Obtuvieron una tasa de RPC fue mayor en los tumores con sobreexpresión de p95, y afirman que es preciso estudiar si esta relación se debe a mejor respuesta a quimioterapia o al Trastuzumab (Loibl et al., 2011).

KI67

Numerosos estudios, como el GeparTrio, han afirmado el valor predictivo de este parámetro para todos los subtipos del cáncer de mama (Untch et al., 2014; Yerushalmi et al., 2010). En nuestro estudio, Ki67 sí presenta relación

con el grado de respuesta patológica en mama ($p = 0,001$). La mayoría de pacientes con Ki67 alto alcanzaron RPC.

Respuesta radiológica tras TSP

En la clínica diaria se acepta la RM como la prueba de elección para predecir el grado de respuesta a la TSP (Marinovich et al., 2013) que, si bien tiene un buen VPP, no supera el 80%. Por ello, es de gran utilidad poder contar con otras variables que la mejore. En nuestro trabajo, se hallaron otras variables tales como el Ki67 alto y el fenotipo molecular Her2 puro, que mejoran la capacidad de predicción de respuesta hasta casi el 100%

Grado histológico

Los tumores de alto grado, como tienen alto índice mitótico, responden generalmente mejor a la QNA (Ates et al., 2021) pero su valor como factor independiente predictor de respuesta al tratamiento neoadyuvante no está tan claro (Chang et al., 1999). En nuestro estudio, al relacionar el grado con la RPC, no encontramos diferencias significativas ($p = 0,12$), a diferencia del estudio de Ates et al (Ates et al., 2021).

ANÁLISIS COMPARATIVO MULTIVARIANTE

Tras realizar la regresión logística, pudimos afirmar que existe relación significativa de las tres variables. No obstante, la fuerza de relación de cada una tuvo escasa precisión (intervalos de confianza amplios). Esto ocurrió como consecuencia del pequeño tamaño muestral del estudio.

CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes con cáncer de mama fenotipo Her2:

1. es posible predecir adecuadamente la respuesta patológica completa, o no, al tratamiento con TSP a partir de las siguientes características: el fenotipo molecular, el valor de Ki67, y el grado de respuesta radiológica.
2. los tumores con fenotipo Her2 puro, con Ki67 elevado y que muestran RRC tienen una elevada probabilidad de alcanzar RPC.
3. en la mayoría se alcanza una tasa de RPC en mama tras la TSP, pero todavía hay un elevado porcentaje de pacientes con tumor residual, lo cual apoya la necesidad de continuar investigando en este área.
4. existe una buena correlación entre la respuesta obtenida en la mama y la respuesta axilar.
5. la RM por sí sola tiene una capacidad predictiva de conseguir RPC moderadamente buena.

Son necesarios más estudios en este campo para poder confirmar nuestros resultados.

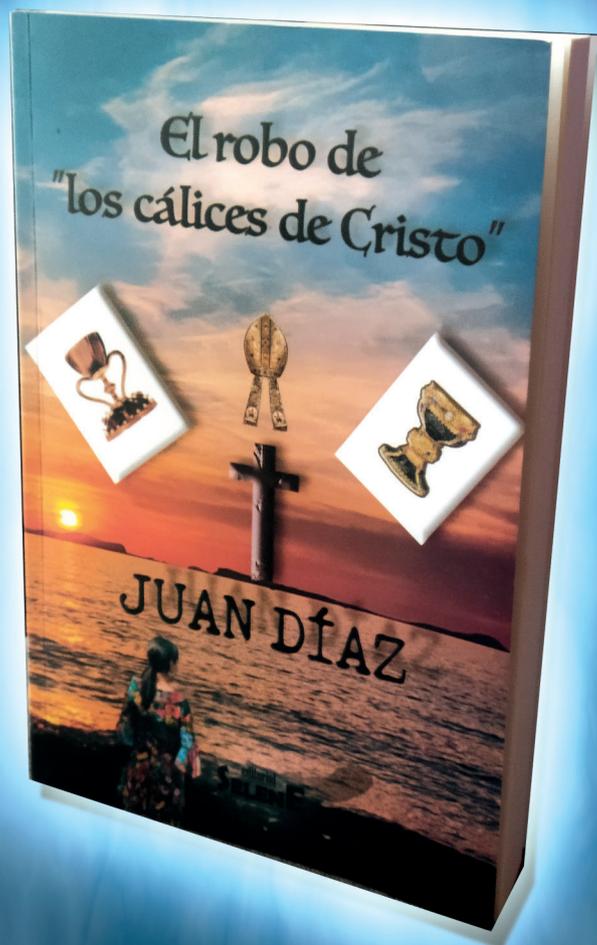
BIBLIOGRAFÍA

1. Ates, O., Oksuzoglu, O. B., Aktas, B. Y., Karadag, I., Esen, S., Karakaya, S., ... Aksoy, S. (2021). Evaluation of factors predicting pathologic complete response in locally advanced HER2 positive breast cancer treated with neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy; Real life data. *Journal of B.U.ON.*, 26(4), 1398–1404.
2. Broglio, K. R., Quintana, M., Foster, M., Olinger, M., McGlothlin, A., Berry, S. M., ... Berry, D. A. (2016). Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, 2(6), 751–760. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2015.6113>
3. Buzdar, A. U., Ibrahim, N. K., Francis, D., Booser, D. J., Thomas, E. S., Theriault, R. L., ... Hortobagyi, G. N. (2005). Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(16), 3676–3685. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.032>
4. Carey, L. A., Dees, E. C., Sawyer, L., Gatti, L., Moore, D. T., Collichio, F., ... Perou, C. M. (2007). The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research*, 13(8), 2329–2334. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>
5. Chang, J., Powles, T. J., Allred, D. C., Ashley, S. E., Clark, G. M., Makris, A., ... Dowsett, M. (1999). Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(10), 3058–3063. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3058>
6. Chen, J., Colosimo, M., & Lim, E. (2021). The management of HER2-positive early breast cancer: Current and future therapies. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 17(S6), 3–12. <https://doi.org/10.1111/ajco.13655>
7. Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M. J., ... Xu, B. (2015). Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 26(8), 1533–1546. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDV221>
8. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., ... Von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*, 384(9938), 164–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
9. Del Prete, S., Caraglia, M., Luce, A., Montella, L., Galizia, G., Sperlongano, P., ... Addeo, R. (2019). Clinical and pathological factors predictive of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A single center experience. *Oncology Letters*, 18(4), 3873–3879. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10729>
10. Elston, C. W., Ellis, I. O., & Pinder, S. E. (1999). Pathological prognostic factors in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 31(3), 209–223. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(99\)00034-7](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(99)00034-7)
11. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A., Tjulandin, S., ... Baselga, J. (2010). Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet (London, England)*, 375(9712), 377–384. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4)
12. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M., Liu, M. C., ... Valagussa, P. (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 13(1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
13. Goldhirsch, A., Winer, E. P., Coates, A. S., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., ... Wood, W. C. (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*, 24(9), 2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>

15. Hellyer, N. J., Kim, M. S., & Koland, J. G. (2001). Heregulin-dependent activation of phosphoinositide 3-kinase and Akt via the ErbB2/ErbB3 co-receptor. *The Journal of*
16. *Biological Chemistry*, 276(45), 42153–42161. <https://doi.org/10.1074/JBC.M102079200>
17. IBM Corp. (2019). *SPSS Statistics for Windows*. Armonk, NY.
18. Loibl, S., Bruey, J., Minckwitz, G. Von, Huober, J. B., Press, M. F., Darb-Esfahani, S., ... Untch, M. (2011). Validation of p95 as a predictive marker for trastuzumab-based therapy in primary HER2-positive breast cancer: A translational investigation from the neoadjuvant GeparQuattro study. https://doi.org/10.1200/Jco.2011.29.15_suppl.530, 29(15_suppl), 530–530. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.29.15_SUPPL.530
19. Marinovich, M. L., Houssami, N., MacAskill, P., Sardanelli, F., Irwig, L., Mamounas, E. P., ... Ciatto, S. (2013). Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(5), 321–333. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJS528>
20. Novoa, S. A. (2019). Terapia sistémica primaria en cáncer de mama HER2 positivo : factores pronósticos y predictores de respuesta , datos de eficacia , cardiotoxicidad y seguimiento a largo plazo. Universidade da Coruña.
21. Ogston, K. N., Miller, I. D., Payne, S., Hutcheon, A. W., Sarkar, T. K., Smith, I., ... Heys, S. D. (2003). A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 12(5), 320–327. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(03)00106-1)
22. Symmans, W. F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., ... Pusztai, L. (2007). Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), 4414–4422. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6823>
23. Symmans, W. F., Wei, C., Gould, R., Yu, X., Zhang, Y., Liu, M., ... Hortobagyi, G. N. (2017). Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(10), 1049–1060. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.1010>
24. Untch, M., Konecny, G. E., Paepke, S., & von Minckwitz, G. (2014, October 1). Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast*. Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.004>
25. Von Minckwitz, G., Untch, M., Nüesch, E., Loibl, S., Kaufmann, M., Kümmel, S., ... Jüni, P. (2011). Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, 125(1), 145–156. <https://doi.org/10.1007/S10549-010-1228-X>
26. Woolf, D. K., Padhani, A. R., & Makris, A. (2015). Magnetic Resonance Imaging, Digital Mammography, and Sonography: Tumor Characteristics and Tumor Biology in Primary Setting. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2015(51), 15–20. <https://doi.org/10.1093/JNCIMONOGRAPH/LGV013>
27. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M., & Gelmon, K. A. (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet. Oncology*, 11(2), 174–183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70262-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1)
28. Yu, Y., Wu, S., Xing, H., Han, M., Li, J., & Liu, Y. (2021). Development and Validation of a Novel Model for Predicting Prognosis of Non-PCR Patients After Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.675533>

editorial
SELENE

Presenta



El robo de “los cálices de Cristo”

LA RESERVA A PARTIR DEL 11/9/2023

en amazon en formato físico (papel)

y www.selenelibros.com (digital)



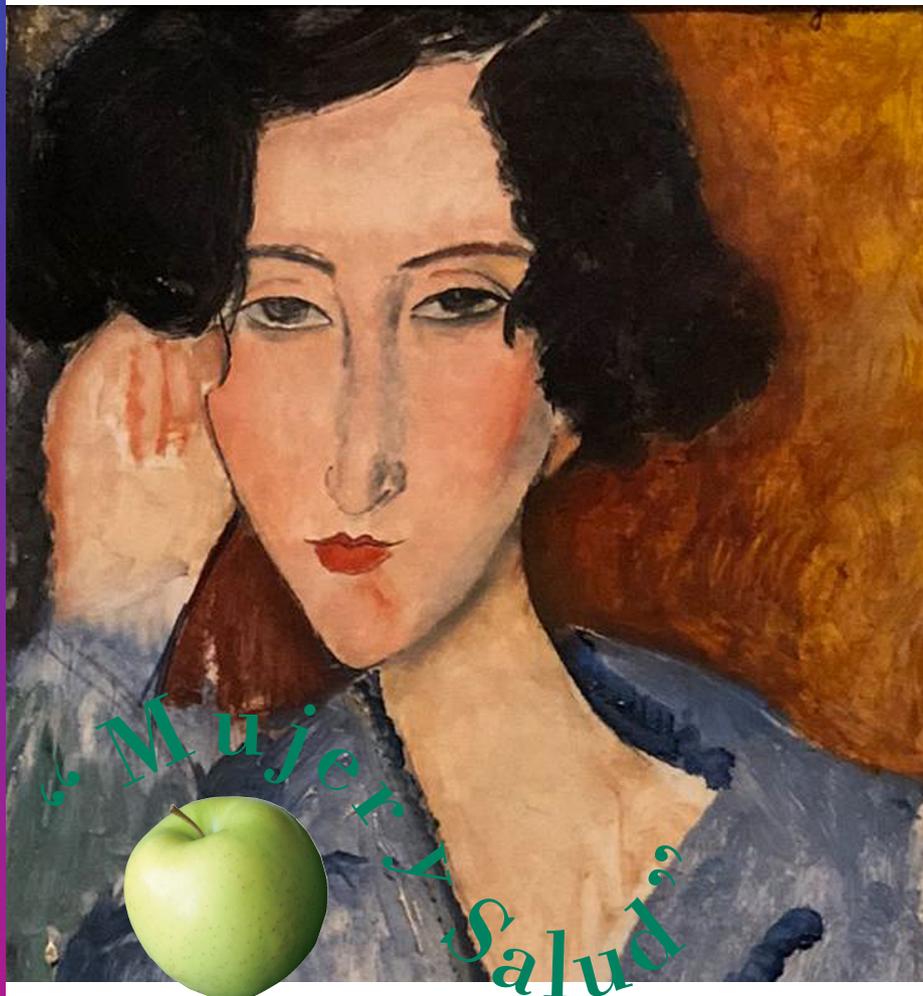
XXIII

**Curso de Formación Continua
del Grupo GEMMA**

16 y 17 de Noviembre de 2023

AULA MAGNA Pabellón Docente

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Ibiza, 45 - Madrid



**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**

Artículo Original

Impacto en la morbilidad en cirugía de cáncer de ovario de la resección intestinal

Impact of intestinal resection on morbidity in ovarian cancer surgery

Mejuto Blanco M, San Frutos Llorente LM

Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda

RESUMEN

Introducción: El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico con mayor mortalidad en países desarrollados. En numerosas ocasiones se diagnostica como enfermedad metastásica, que obliga a realizar cirugías extensas junto a ciclos de quimioterapia para dejar la enfermedad residual mínima. El objetivo del trabajo consiste en comparar las complicaciones de la cirugía de cáncer de ovario con y sin resección intestinal, además de comparar los tipos de cirugías empleadas, como son la cirugía de intervalo y la de citorreducción primaria.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional y analítico, en el que se han revisado las historias clínicas de 58 pacientes afectas de carcinoma epitelial de ovario estadio II a IV de la FIGO tratadas mediante cirugía en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda entre los años 2014-2019.

Resultados: Se observó relación significativa entre la realización de cirugía de resección intestinal y un aumento de las complicaciones postquirúrgicas ($p=0.024$). Se encontraron diferencias significativas en términos de

aumento de tiempo quirúrgico ($p=0.000$) y aumento de tiempo de estancia hospitalaria ($p=0.011$), en relación a la cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en términos de hemoglobina prequirúrgica ($p=0.109$), hemoglobina postquirúrgica ($p=0.475$), muerte a los 30 días ($p=0.246$), obesidad ($p=0.588$), ni diabetes ($p=0.408$).

Conclusión: La cirugía del cáncer de ovario con resección intestinal supone en nuestro estudio un mayor tiempo quirúrgico, mayor estancia hospitalaria y más complicaciones postquirúrgicas.

Palabras clave: cáncer de ovario, cirugía de citorreducción primaria, cirugía de intervalo, complicaciones postoperatorias, resección intestinal

ABSTRACT

Background: The ovarian cancer is the gynecological cancer with the highest mortal rate in developed countries. To a greater extent, it is diagnosed as a metastatic disease which requires the performance of extensive surgery together with cycles of chemotherapy so as to leave minimal residual disease. The aim of this project work is to compare the complications of the surgery of ovarian cancer with and without bowel resection, in addition to the types of surgery performed such as the interval surgery and primary cytoreduction.

Material and methods: This is an observational and analytical study in which the clinical histories of 58 patients have been revised all of whom were affected by epithelial ovarian carcinoma stage II to IV of the FIGO

CORRESPONDENCIA:

Miguel Mejuto Blanco
Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda

treated with surgery in the Obstetrics and Gynecology department in Puerta de Hierro Hospital-Majadahonda throughout the period 2014-2019.

Results: A significant relationship is observed between the performance of bowel resection surgery with an increase in post-surgical complications ($p=0.024$). Significant differences have been found in terms of an increase of surgical time ($p=0.00$) and length intervention of hospital stay ($p=0.01$) in relation to the surgical intervention of ovarian cancer with bowel resection. However, differences were not found in terms of pre- surgical hemoglobin ($p=0.109$), post-surgical hemoglobin ($p=0.475$), death upon 30 days ($p=0.246$), obesity ($p=0.588$) nor diabetes ($p=0.408$).

Conclusion: In our study, ovarian cancer surgery with bowel resection entails a longer surgical time, longer hospital stay and more post-surgical complications.

Key words: bowel resection, interval surgery, ovarian cancer, primary cytoreduction surgery, post-surgical complications.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es el noveno cáncer más frecuente en mujeres en el mundo, siendo la prevalencia mayor en lugares con mayor nivel socioeconómico (Coleridge, 2021). Corresponde al cuarto cáncer ginecológico en prevalencia, sin embargo, es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en los países desarrollados (Cuadra, 2021; McNamara, 2021). Esto es debido a que más de la mitad de los casos son diagnosticados como enfermedad avanzada, presentando una clara reducción de la supervivencia de hasta el 30-50% a los 5 años (Nishio, 2020; Rutten, 2017). En cuanto a la estirpe, la gran mayoría de los cánceres de ovario son de tipo epitelial, constituyendo el 70-90% del total, siendo el de tipo seroso el más frecuente (Coleridge, 2021). El resto, lo componen los tumores de células germinales y los tumores de células estromales (Romanidis, 2014).

En cuanto al tratamiento, clásicamente, la cirugía de tipo citorreductora primaria (PDS) acompañada de quimioterapia de platino y taxanos ha sido el pilar del tratamiento para cáncer de ovario en estadios avanzados (Fagotti, 2016; Nishio, 2020). El objetivo es llevar a cabo el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una citorreducción completa del tumor macroscópico (Chang S, 2013; Kalampokas, 2018; Kehoe, 2015). La importancia de esto radica en el hecho de que uno de los factores pronósticos de supervivencia más importantes de esta enfermedad es el tamaño tumoral residual tras

la cirugía junto con la quimiosensibilidad del tumor (Derlatka, 2016; Palmqvist, 2022).

Hay dos tipos de estrategias a la hora de tratar quirúrgicamente un cáncer de ovario avanzado: la PDS y la cirugía citorreductora de intervalo (IDS). (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, 2010; Kehoe, 2015). La PDS tiene el objetivo de eliminar la máxima cantidad de masa tumoral visible, dejando el menor tamaño tumoral posible para facilitar una posterior quimioterapia (Rutten, 2017). Este planteamiento ha demostrado que las células tumorales aumentan su potencial de proliferación, y en consecuencia son más sensibles a la quimioterapia (Romanidis, 2014). Además, las grandes masas tumorales tienen baja vascularización y oxigenación, por lo tanto, la quimioterapia llegaría peor que en los tumores más pequeños (Fagotti, 2016; Kehoe, 2015).

Para aquellos tumores en los que no se puede realizar una citorreducción completa en un primer momento, la técnica más adecuada es la IDS (Nishio, 2020). Esta consiste, en primer lugar, en la administración de quimioterapia neoadyuvante de platino y taxanos antes de la cirugía citorreductora de ovario, con el objetivo de que el tumor sea operable, además de reducir la complejidad de la cirugía (Nishio, 2020).

La cirugía de cáncer de ovario es un tipo de cirugía agresiva y extensa, que en múltiples ocasiones obliga a resear diversos órganos en los que el tumor está presente (Leandersson, 2017). Esto conlleva un gran número de complicaciones derivadas directamente de la cirugía. Conocer estas complicaciones quirúrgicas es de vital importancia, ya que estas pueden repercutir en un retraso del inicio de la quimioterapia y provocar un deterioro en el estado general de pacientes, ya debilitadas por el proceso neoplásico de base y aumentar los días de hospitalización (Leandersson, 2017; Palmqvist, 2022). Se estima que la mortalidad de esta cirugía a 30 días es de aproximadamente el 3% (Fagotti, 2016). Estas cirugías radicales dejan numerosas complicaciones postoperatorias entre las que destacan la dehiscencia anastomótica, fistulas, el íleo paralítico, los linfocoles, las complicaciones sépticas y las complicaciones pulmonares por afectación de las cúpulas diafragmáticas (Sebastian, 2018; Tozzi, 2019). La dehiscencia anastomótica es una de las complicaciones más frecuentes en la cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal, estando presente hasta en un 0.8-6.8% de estas cirugías (Derlatka, 2016). Los factores que contribuyen a un aumento de dehiscencias anastomóticas son: una cirugía de resección de cáncer de ovario prolongada (tiempo mayor a 2 horas), necesidad de transfusión de sangre y segmento distal corto de anastomosis (Derlatka, 2016; Sebastian, 2018).

Uno de los órganos a los que más disemina el cáncer de ovario avanzado en el momento del diagnóstico es el intestino. Se documenta que hasta en el 50% de los casos puede estar afectado (Philip, 2016). La porción más frecuentemente afectada es la porción recto-sigmoidea del colon, seguida en segundo lugar por la porción ileocecal (Leandersson, 2017; Philip, 2016). Como consecuencia de esto, no es infrecuente la realización de resecciones intestinales que involucren extensos segmentos de colon y/o de intestino delgado (Kalampokas, 2018; Philip, 2016).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

1. La cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal tiene más complicaciones postoperatorias que la cirugía de cáncer de ovario sin resección intestinal.
2. La PDS y la IDS son similares en términos de complicaciones postoperatorias en la cirugía de cáncer de ovario.

Objetivo principal

El objetivo de este trabajo es realizar una comparación de las complicaciones postquirúrgicas, el tipo de cirugía empleada, el tiempo de estancia hospitalaria, la hemoglobina pre y postquirúrgica y el tiempo quirúrgico, entre la cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal con aquella cirugía de cáncer de ovario en la que no se realiza resección intestinal, teniendo en cuenta las comorbilidades de base y características que presenta la paciente antes de la cirugía.

Objetivo secundario

Realizar una comparación entre la PDS (gold estándar), y la IDS, en términos de complicaciones postoperatorias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Este trabajo consiste en un estudio observacional y analítico, en el que se han revisado las historias clínicas de 58 pacientes afectas de carcinoma epitelial de ovario estadio II a IV de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) tratadas mediante cirugía en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Puerta de Hierro- Majadahonda entre los años 2014 a 2019.

Participantes

En el trabajo se han seleccionado un total de 58 participantes con los siguientes criterios de inclusión:

- Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de ovario tipo epitelial estadio II, III y IV de la FIGO tratado mediante cirugía en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Puerta de Hierro- Majadahonda entre el año 2014 y 2019.

Búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica se emplearon las bases de datos de literatura biomédica tanto españolas, como extranjeras. Se efectuó también una búsqueda para la localización de ensayos clínicos en marcha en las bases de datos de ensayos del gobierno americano, clinical trials y en la base de datos de la OMS, Who clinical trials registry. Además, se realizó una búsqueda manual en las referencias de los registros incluidos en la selección del estudio.

Bases de datos consultadas:

- Revisiones sistemáticas: Epistemonikos, Cochrane Systematic Review
- Generales de biomedicina: Pubmed, Embase
- Españolas: Medes, Dialnet, IME, IBECS

Los términos de búsqueda utilizados para las bases de datos españolas han sido “cáncer de ovario” y “Resección intestinal” para Pubmed, Cochrane y Embase los descriptores utilizados han sido “ovarian neoplasm” y los términos libres “Bowel”, “Intestinal”, “Resection”. Se utilizó el operador booleano “AND” en la búsqueda “ovarian neoplasm” “AND” “intestinal resection”.

Procedimiento y estadística

Los datos se extrajeron del programa informático del Hospital Puerta de Hierro- Majadahonda, llamado “SELENE”. Se eligió el programa Microsoft Excel, en el que se incluyeron todas las pacientes con sus respectivas variables a estudio, con el objetivo de ordenar los datos para un posterior análisis estadístico. En ese programa todas las pacientes estaban anonimizadas. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS. Se realizó el análisis estadístico de Kolgomorov-Smirnov para analizar si las variables seguían una distribución normal o no. Se realizaron análisis estadísticos mediante el test de la Chi cuadrado cuando las dos variables eran cualitativas y el test de T de Student cuando el análisis se efectuó entre una variable cuantitativa y cualitativa dicotómica. En la variable tiempo de estancia hospitalaria, que no seguía una distribución normal, se realizó el test de U- Mann-Whitney con valores de mediana y rango. Se tomó como significativo un valor $p < 0.05$ y un intervalo de confianza al 95%.

Variables a estudio

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Variables cualitativas dicotómicas: Tipo de cirugía (PDS o IDS, obesidad (sí o no), diabetes (sí o no), muerte en los primeros 30 días (sí o no), resección intestinal (sí o no), cirugía de intestino delgado (sí o no), cirugía de colon (sí o no), cirugía de apéndice (sí o no)
- Variables cualitativas ordinales: escala de Clavien-Dindo (I,II,III,IV,V)
- -variables cuantitativas discretas: número de cirugías de colon, número de cirugías de intestino delgado, edad (años)
- Variables cuantitativas continuas: Tiempo de estancia hospitalaria (días), Hemoglobina preoperatoria (mg/dL), hemoglobina postoperatoria (mg/dL) y tiempo quirúrgico (minutos)
- Variables a definir:
 - Obesidad: Se definió como obesas a aquellas pacientes que tenían un Índice de Masa Corporal superior a 30.
 - Escala de complicaciones postoperatorias Clavien-Dindo: Clasificación de las complicaciones postquirúrgicas de cualquier tipo de cirugía según la gravedad de las mismas y según el curso clínico de los pacientes operados (Anexo 1).

Aspectos éticos

El trabajo ha sido aceptado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro mediante el compromiso de confidencialidad y enviado posteriormente al Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (Anexo 2). Los datos han sido tratados de forma anónima. No ha sido requerido el consentimiento informado por parte de los pacientes, ya que el trabajo ha consistido en una revisión de historias clínicas siguiendo la práctica clínica habitual.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 58 pacientes diagnosticadas y tratadas quirúrgicamente de cáncer de ovario epitelial estadio II, III o IV de la FIGO con una edad media de 58.4 años (Tabla 1).

En la población a estudio se observó, que, del total de pacientes del estudio, 27 (46.5%) fueron sometidas a cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal (no incluido el apéndice), frente a 31 (54.5%) pacientes en las que no se realizó cirugía de resección intestinal. Entre aquellas pacientes en las que se realizó cirugía de cáncer de ovario con 12

resección intestinal, la que se realizó en mayor número de casos fue la de tipo colónico, llegando a realizarse en 25 (43.1%) de las 58 pacientes del total de pacientes en el estudio. En segundo lugar, el segundo tipo de cirugía intestinal más realizada fue la de intestino delgado, realizada en 9 (15.5%) del total de las pacientes del estudio. Por otro lado, el apéndice se reseccó en 16 (27.6%) de las pacientes del estudio.

De las pacientes sometidas a cirugía de cáncer de ovario sin resección intestinal, en 13 (22.4%) de ellas se realizó la PDS y en 20 (34.5%) se llevó a cabo la IDS. En el caso de aquellas pacientes que se sometieron a una cirugía con resección intestinal, en 14 (24.1%) de ellas se realizó PDS y 11 (19.0%) fueron sometidas a IDS. En el análisis estadístico entre estas dos variables, se observó que realizar una cirugía de resección intestinal no está significativamente relacionado con realizar PDS o de IDS con un valor $p=0.511$ (Tabla 2).

También se estudió la relación entre el número de cirugías de intestino grueso con el tipo de cirugía de resección de cáncer de ovario: PDS o IDS. En la PDS, se observó que de media se realizaron 0.63 resecciones de intestino grueso con una desviación típica de 0.56 y en la IDS se realizaron un total de 0.32 resecciones con una desviación típica de 0.54. Se observó que

Tabla 1

Edad y Comorbilidades de la Población a Estudio.

	Resección intestinal (n=25, 43.1%)	No resección intestinal (n=33, 56.9%)	Total	p
Edad (años)	54.24 (13.1)	61.58 (10.40)		0.021
Obesidad				
No	19 (32.8%)	27 (46.6%)	46 (79.3%)	
Sí	6 (10.3%)	6 (10.3%)	12 (20.6%)	
Total	25 (43.1%)	33 (56.9%)	58 (100%)	0.588
Diabetes				
No	23 (39.6%)	28 (48.2%)	51 (87.9%)	
Sí	2 (3.4%)	5 (8.6%)	7 (12.0%)	
Total	25 (43.1%)	33 (56.9%)	58 (100%)	0.408

Nota. La variable edad está representada por media y desviación típica. Las variables obesidad y diabetes por número absoluto y porcentaje. Se considera significativo $p<0.05$.

Tabla 2

Variables quirúrgicas pronósticas.

	Resección intestinal (n=25, 43.1%)	No resección intestinal (n=33, 56.9%)	Total (n=58,100%)	p
Tiempo estancia hospitalaria (días)	16.28 (22.1)	9.70 (6.71)		0.011
Tiempo quirúrgico (minutos)	434.4 (111.28)	305.45 (84.01)		0.000
Hb prequirúrgica (mg/dL)	12.01 (1.52)	12.63 (1.36)		0.109
Hb postquirúrgica (mg/dL)	9.49 (1.14)	9.71 (1.16)		0.475
Clavien-Dindo				0.024
I	5 (8.6%)	17 (29.3%)	22 (37.9%)	
II	16 (57.6%)	12 (20.7%)	28 (48.3%)	
III	0	3 (5.2%)	3 (5.2%)	
IV	3 (5.2%)	1 (1.7%)	4 (6.9%)	
V	1 (1.7%)	0	1.7%)	
Tipo de cirugía				0.209
PDS	14 (24.1%)	13(22.4%)	27 (46.5%)	
IDS	11 (18.9%)	20 (34.4%)	31 (53.4%)	
Total	25 (43.1%)	33 (56.9%)	58(100%)	
Lugar de resección intestinal				
Colon	25 (43.1)	0 (0%)		
I. delgado	9 (15.5%)	0 (0%)		
Apéndice	16 (27.6%)	0 (0%)		
Muerte a 30 días				
Sí	1 (1.7%)	0 (0%)		
No	24 (41.4%)	33 (56.9%)		
Total	25 (43.1%)	33 (56.9%)	58 (100%)	0.246

Nota. Las variables Hb prequirúrgica, postquirúrgica y tiempo quirúrgico están representadas por la media y la desviación típica. La variable tiempo de estancia hospitalaria por mediana y rango. Tipo de cirugía, Clavien-Dindo, muerte a los 30 días y lugar de resección intestinal por número absoluto y porcentaje. Se considera significativo $p < 0.05$. Hb: hemoglobina.

realizar una cirugía de PDS está asociado con un aumento estadísticamente significativo de las resecciones a nivel de intestino grueso con una $p = 0.039$.

Otro aspecto que se ha estudiado es la comparación en términos de pérdida de hemoglobina entre las pacientes

sometidas a cirugía de cáncer de ovario en función de la realización o no de cirugía de resección intestinal. En aquellas pacientes con cirugía de cáncer de ovario sin resección intestinal, la hemoglobina media preoperatoria era de 12.63 mg/dL con una desviación típica de 1.36 mg/dL y la hemoglobina posoperatoria de 9.71 mg/dL con una desviación típica de 1.16 mg/dL. En las pacientes que fueron sometidas a la cirugía de tipo resección intestinal, la hemoglobina preoperatoria fue de 12.0 mg/dL con una desviación típica de 1.52 mg/dL y la postoperatoria de 9.49 mg/dL con una desviación de típica de 1.14 mg/dL. No se ha observado relación significativa entre ambos grupos, en términos de variación de hemoglobina entre las dos cirugías, ni en cuanto a la preoperatoria ($p = 0.109$) ni a la postoperatoria ($p = 0.475$) (Tabla 2).

Otro parámetro evaluado ha sido el tiempo quirúrgico durante las cirugías de cáncer de ovario con resección intestinal comparado con aquellas en las que no se realizó resección intestinal. La media de duración de las cirugías de cáncer de ovario en las que no se realizó resección intestinal ha sido de 305.5 minutos con una desviación típica de 84.0 minutos y en las que se realizó resección intestinal fue de 434.4 minutos con una desviación típica de 111.2 minutos. Se observó que la realización de cirugías de cáncer de ovario con resección intestinal tiene una relación estadísticamente significativa con el aumento de tiempo quirúrgico con un valor $p = 0.000$ (Figura 1).

En relación al parámetro edad, la cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal ha sido realizada en nuestra población a personas con una edad media de 54.2 años con una desviación típica de 13.1 años y la cirugía sin resección intestinal a personas de media de 61.6 años y desviación típica de 10.4 años. La diferencia de medias entre estas cirugías es de 7.3 años con $P = 0.021$.

Además, se comparó la cirugía de cáncer de ovario en función de la realización o no de resección intestinal en base al parámetro tiempo de estancia hospitalaria tras la cirugía. La mediana de tiempo de estancia hospitalaria en aquellas pacientes que no recibieron cirugía de resección intestinal fue de 8 días con un rango de 29 y en las que recibieron resección intestinal fue de 11 días con un rango de 115 con un valor $p = 0.01$ (Figura 2).

Por otro lado, se ha estudiado la relación de los factores de riesgo de tipo cardiovascular que presentaban las pacientes del estudio previo a la cirugía, con la duración del ingreso hospitalario tras la cirugía de cáncer de ovario. Uno de los factores que se ha estudiado es la relación de la Diabetes Mellitus (DM) con la duración

Figura 2

Tiempo de la Estancia Hospitalaria de Cirugía de Cáncer de Ovario en función de la Realización o no de Cirugía de Resección Intestinal.

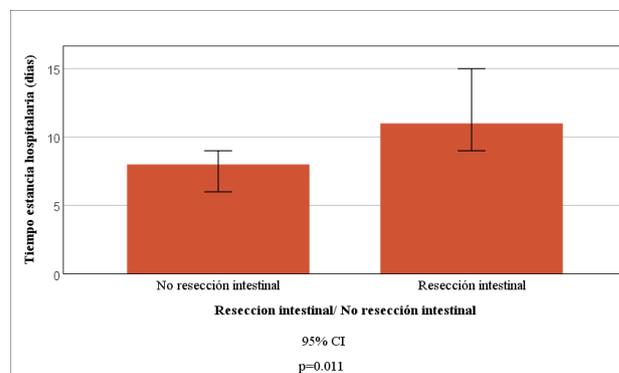
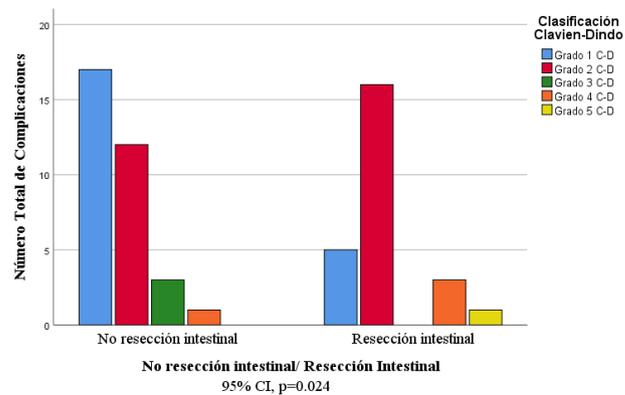


Figura 3

Complicaciones Postoperatorias en función de la Realización o no de Cirugía de Resección Intestinal



del ingreso hospitalario. En la muestra un total de 7 pacientes (12.1%) eran diabéticas y en ellas la mediana de la estancia hospitalaria posterior a la cirugía fue de 15 días con un rango de 28 días frente a los 8 días de mediana de estancia hospitalaria en las pacientes sometidas a cirugía de cáncer de ovario no diabéticas con un rango promedio de 114 días. Al realizar el análisis estadístico entre las variables, se obtuvo un valor $p=0.117$, por lo tanto, no hay relación estadísticamente significativa entre tener DM y un aumento del tiempo de estancia hospitalaria.

En cuanto a la variable obesidad, la mediana de tiempo de ingreso hospitalario posterior a la cirugía de cáncer de ovario en pacientes con obesidad fue de 9 días con un rango de 29 días y en las pacientes sin obesidad, la mediana fue de 7.5 días con un rango de 115. Al realizar el análisis estadístico, se observó que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre el hecho de padecer o no obesidad con tener un aumento del tiempo de ingreso hospitalario posterior a la cirugía de cáncer de ovario con un valor $p=0.538$.

Se ha comparado la relación entre realizar una cirugía de cáncer de ovario sin resección intestinal y aquella con resección intestinal con la presencia de complicaciones postoperatorias utilizando la escala de complicaciones postoperatorias de Clavien-Dindo (C-D). En el grupo de cirugía de cáncer de ovario en la que no se realizó resección intestinal, se ha observado que un total de 17 (29.3%) pacientes tuvieron complicaciones de tipo I, 12 (20.1%) de las pacientes tuvieron complicaciones tipo II, 3 (5.2%) pacientes tuvieron complicaciones tipo III, 1 (1.7%) paciente tuvo complicaciones tipo IV y ninguna paciente tuvo complicaciones tipo V. En el grupo de pacientes a las que se realizó cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal, un total de 5 (8.6%) pacientes tuvieron complicaciones de tipo I, 16 (27.6%) de ellas tuvieron complicaciones de tipo II, ninguna paciente tuvo complicaciones de tipo III, 3 (5.2%) pacientes tuvieron complicaciones de tipo IV y 1 (1.7%) única paciente tuvo complicaciones de tipo V. Al realizar el análisis de significación, se observó que existe una relación estadísticamente significativa entre la realización de cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal y un aumento de las complicaciones postoperatorias, con un valor $p=0.024$ (Figura 3).

Se ha estudiado si la presencia de DM y la presencia de obesidad son factores de riesgo para el aumento de las complicaciones postquirúrgicas en la cirugía del cáncer de ovario, medidas con la escala C-D. En el grupo de pacientes no diabéticas se observó que 20 (34.5%) de ellas tuvieron complicaciones tipo I, 26 (44.8%) pacientes complicaciones de tipo II; 2 (3.5%) pacientes complicaciones de tipo III; 2 (3.5%) pacientes complicaciones de tipo IV; y

únicamente una (1.7%) paciente tuvo complicaciones de tipo V. En el grupo de pacientes diabéticas, 2 (3.5%) pacientes diabéticas tuvieron complicaciones de tipo I; 2 (3.5%) pacientes complicaciones de tipo II; 1 (1.7%) paciente complicaciones de tipo III; 2 (3.5%) pacientes complicaciones de tipo IV; y ninguna paciente tuvo complicaciones de tipo V en la escala de C-D. En el análisis de significación, no se observó relación estadísticamente significativa entre el hecho de tener DM y tener un aumento de complicaciones postquirúrgicas en la escala de C-D, con un valor de $p=0.105$.

En cuanto a la obesidad, en el grupo de pacientes no obesas se observó que un total de 17 (29.3%) pacientes tuvieron complicaciones de tipo I en la escala C-D; 23 (39.6%) pacientes complicaciones de tipo II; 2 (3.4%) pacientes complicaciones tipo III; 3 (5.17%) pacientes complicaciones tipo IV; y un (1.72%) pacientes tuvo complicaciones tipo V. En cuanto al grupo de pacientes que presentaban obesidad, 5 (8.6%) pacientes tuvieron complicaciones de tipo I; 5 (8.6%) pacientes complicaciones de tipo II; una (1.72%) paciente complicaciones de tipo III; una (1.72%) paciente complicaciones de tipo IV; y ninguna paciente tuvo complicaciones de tipo V. Al realizar el análisis de significación, se observó que aquellas pacientes que tenían obesidad antes de la cirugía, no tenían significativamente más probabilidades de tener un aumento de complicaciones postoperatorias a la cirugía de cáncer de ovario con un valor $p=0.940$.

También se ha comparado la realización de IDS o de PDS con la presencia de complicaciones postoperatorias medidas con la clasificación de C-D. En el análisis se observó que, en la PDS, 10 (17.2%) pacientes tuvieron complicaciones de tipo I en la clasificación de C-D; 12 (20.7%) pacientes complicaciones de tipo II; una (1.7%) paciente complicaciones de tipo III; 3 (5.1%) pacientes complicaciones de tipo IV; y una (1.7%) paciente tuvo complicaciones de tipo V en la escala de C-D. En cuanto a la IDS, 12 (20.7%) pacientes tuvieron complicaciones de tipo I en la escala C-D, 16 (27.6%) pacientes complicaciones de tipo II, 2 (3.4%) pacientes complicaciones de tipo III, una (1.7%) paciente complicaciones de tipo IV y ninguna paciente tuvo complicaciones de tipo V. Al realizar el análisis de significación obtenemos un valor $p=0.588$.

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante de este estudio ha sido observar que la realización de la cirugía de cáncer de ovario en estadio avanzado con resección intestinal está relacionada significativamente con la aparición de complicaciones postquirúrgicas más graves en la escala C-D que aquellas cirugías de cáncer de ovario sin resección intestinal. Anteriormente, se ha comentado que,

del total de la muestra obtenida, 27 pacientes (46.5%) tenían afectación metastásica intestinal y, por lo tanto, necesitaron una cirugía de resección extendida al intestino y consecuentemente tuvieron más complicaciones postoperatorias.

Sobre estas complicaciones postquirúrgicas, en nuestro estudio se observó, al igual que en el estudio de Cuadra et al. que la realización de cirugías de cáncer de ovario con resección intestinal está relacionado significativamente con un aumento del tiempo de estancia hospitalaria postquirúrgico ($p=0.01$) y un aumento del tiempo quirúrgico ($P=0.00$) (Cuadra, 2022). Este hallazgo podría suponer un aumento de las infecciones nosocomiales, un aumento de las complicaciones postquirúrgicas debido a un mayor número de procedimientos realizados o mayor fatiga de los facultativos, además de un mayor gasto económico debido al aumento de días de hospitalización de estos pacientes. En la evaluación de otros parámetros como son la hemoglobina preoperatoria ($p=0.109$), hemoglobina postoperatoria ($p=0.475$) y muerte a los 30 días ($p=0.246$), no se obtuvieron diferencias significativas entre realizar una cirugía de cáncer de ovario con resección intestinal y la cirugía sin resección intestinal. A pesar de ello, la hemoglobina preoperatoria y postoperatoria eran menores en el grupo con resección intestinal, hallazgos que coinciden con potentes estudios como el de McNamara et al. y el de Cuadra et al. (Cuadra, 2022; McNamara, 2018). Esto puede sugerir que nuestro estudio tenga limitaciones y no sea lo suficientemente grande como para hallar esas diferencias. Sin embargo, a pesar de los riesgos que entrañan estas cirugías con resección intestinal, y el hecho de que suponga un aumento de las complicaciones postoperatorias, tiempo de estancia hospitalaria y tiempo quirúrgico, numerosos estudios como el de Cabezas et al. afirman que la realización de cirugías de resección intestinal amplias, conllevan grandes beneficios, debido a que el mayor factor pronóstico del cáncer de ovario metastásico es lograr una citorreducción completa del tumor (Cabezas, 2016).

Por otro lado, al realizar el análisis estadístico entre las variables de complicaciones postquirúrgicas en la escala de C-D y la variable tipo de cirugía (IDS o PDS), se observó que no había un aumento estadísticamente significativo de las complicaciones postquirúrgicas en la cirugía de cáncer de ovario en relación con estas dos cirugías. Sin embargo, grandes revisiones sistemáticas como la de Coleridge et al. y ensayos clínicos como el realizado por Fagotti et al. afirman que la IDS es no inferior en términos de eficacia (Coleridge, 2021; Fagotti, 2016). Sin embargo, numerosos estudios afirman que la IDS tiene complicaciones postoperatorias

significativamente más bajas que las de la cirugía de PDS, incluidas las variables de tipo muerte postoperatorias, debido a que es una cirugía menos compleja, ya que la quimioterapia ya ha reducido parte del tumor (Tozzi, 2019). Entre estas complicaciones, algunos estudios destacan que la IDS produce mejorías en términos de calidad de vida debido a que disminuye la formación de estomas (Coleridge, 2021; Fagotti, 2016). Esta diferencia de nuestro trabajo con estos grandes estudios pudo ser debido a debilidades tales como un número reducido de tamaño muestral comparado con las grandes cantidades de sujetos de las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en cuestión. Otra posible causa de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la realización de uno de estos dos tipos de cirugía y un aumento de las complicaciones postquirúrgicas, pudo haber sido la diferente distribución de las variables de las comorbilidades obesidad, DM y de la edad en los dos grupos a estudio. Esta debilidad del estudio se podría haber solucionado realizando un análisis estratificado de estas variables para que hubiese una distribución similar en los grupos a estudio.

A pesar de que la PDS es el gold estándar (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, 2010; Romanidis, 2014) en términos quirúrgicos para la cirugía de cáncer de ovario avanzado, parece que las ventajas expuestas anteriormente de la IDS puedan desbancar en el futuro a esta técnica (Nishio, 2020; Rutten, 2017). Sin embargo, existen ciertas dudas con esta técnica como son la fibrosis producida por la quimioterapia que retrasa la cirugía, la posibilidad de provocar una quimiorresistencia posterior y el retraso en la extirpación del tumor debido a la

toxicidad de la quimioterapia, que puede que hagan falta más estudios para dilucidar la idoneidad de esta técnica (Coleridge, 2021; Kalampokas, 2018). Actualmente, algunos estudios establecen algunas indicaciones para la realización de la IDS, por delante de la PDS (Nishio, 2020). Entre estas indicaciones destaca la cirugía en aquellas pacientes que tengan grandes comorbilidades y, por lo tanto, gran riesgo perioperatorio y aquellas pacientes que tienen baja probabilidad de tener un tumor residual después de la PDS menor a 1 centímetro, siempre que su estadificación sea grado IIIC o IV de la FIGO (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, 2010; Kehoe, 2015). En base a esto, los especialistas decidirán cuál de las dos alternativas es más apropiada para el paciente basándose en el pronóstico, en función de variables tumorales (estadio de la enfermedad, histología y grado), variables del paciente (edad, estado funcional, estado nutricional), valores de laboratorio

preoperatorios, experiencia quirúrgica y resultado del tratamiento quirúrgico (Kalampokas, 2018).

Actualmente, se tiende a realizar cirugías cada vez en estadios más avanzados del tumor y cada vez más agresivas con el objetivo de conseguir una resección completa (Leandersson, 2017). Esto conlleva la realización de grandes resecciones que pueden dejar grandes secuelas a todos los niveles. Por lo tanto, se debe procurar escoger selectivamente aquellas pacientes que sí se beneficiarán de estas complejas cirugías (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, 2010; Leandersson, 2017). Este hecho puede estar en consonancia con el hallazgo de nuestro estudio, de que la cirugía de resección intestinal se realiza significativamente más en pacientes más jóvenes ($p=0.021$). Es decir, aquellas pacientes que tengan un mejor estado basal y más reserva funcional, van a ser aquellas que estén mejor preparadas para someterse a una cirugía con una gran cantidad de complicaciones postoperatorias, como la cirugía de cáncer de ovario metastásico con resección intestinal (Leandersson, 2017).

Para este proceso de selección y estudio de la patología tumoral y valoración de la resecabilidad y operabilidad, será necesario un comité de tumores que evalúe minuciosamente la extensión de este tumor y las posibilidades quirúrgicas de éste formado por ginecólogos, cirujanos generales, radiólogos, oncólogos y anatomopatólogos (Kalampokas, 2018).

CONCLUSIONES

- La cirugía del cáncer de ovario con resección intestinal supone en nuestro estudio un mayor tiempo quirúrgico, mayor estancia hospitalaria y más complicaciones postquirúrgicas.
- La IDS no tiene más complicaciones postoperatorias que la PDS. Se dilucidará en estudio posteriores si la IDS puede convertirse en gold estándar en la cirugía de cáncer de ovario metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabezas López, E., de la Torre Sánchez-Montañez, I., San Frutos Llorente, L., García-Espantaleón Navas, M., Giménez Alvira, L., Jiménez Garrido, M., Sánchez Turrión, V., & Pérez Medina, T. (2016). Cirugía citoreductora en cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 59, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.pog.2015.07.006>
2. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, & Bristow RE. (2013). Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 130(3). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.040>
3. Coleridge, S. L., Bryant, A., Kehoe, S., & Morrison, J. (2021). Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(7), Cd005343. Retrieved Jul 30, from <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub6>
4. Cuadra M, Sardon JD, Cermenon B, Argaluz J, & Lete I. (2021). Bowel Resection during Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma Oncological Outcomes. *Clinics in Surgery*, 6(Art Number 3360). <http://www.clinicsinsurgery.com/open-access/bowel-resection-during-surgery-for-advanced-ovarian-carcinoma-oncological-outcomes-8171.pdf>
5. Derlatka P, Sienko J, Grabowska-Derlatka L, Palczewski P, Danska-Bidzinska A, Bidzinski M, & Czajkowski K. (2016). Results of optimal debulking surgery with bowel resection in patients with advanced ovarian cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 14, 58. DOI: 10.1186/s12957-016-0800-1
6. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 363(10), 943-953. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0908806?articleTools=true>
7. Fagotti A, G, F., Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, Costantini B, Margariti PA, Alletti SG, Tortorella L, & Scambia G. (2016). Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 59, 22-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.017>
8. Fournier M, Huchon C, Ngo C, Bensaid C, Bats AS, Combe P, Frère-Belda le MA, Fournier L, Berger A, & Lecuru F. (2018). Morbidity of rectosigmoid resection in cytoreductive surgery for ovarian cancer. Risk factor analysis. *Eur J Surg Oncol*, 44(6), 750-753. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.005>
9. Kalampokas E, Young H, Bednarek A, Habib M, D., P., Gurumurthy M, & Cairns M. (2018). Surgical Outcomes and Morbidity After Radical Surgery for Ovarian Cancer in Aberdeen Royal Infirmary, the

- Northeast of Scotland Gynaecologic Oncology Centre. *Anticancer Research*, 38, 923-928. DOI: 10.21873/anticancer.12304
10. Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., Jayson, G. C., Kitchener, H., Lopes, T., Luesley, D., Perren, T., Bannoo, S., Mascarenhas, M., & et al. (2015). Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial [Clinical Trial, Phase III; Comparative Study; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Lancet (london, england)*, 386(9990), 249-257. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
 11. Leandersson P, Granasen G, & Borgfeldt C. (2017). Ovarian Cancer Surgery – A Population-based Registry Study. *Anticancer Research*, 37 (4), 1837-1845. <https://ar.iiarjournals.org/content/37/4/1837.long>
 12. McNamara B, Guerra R, Qin, J., Craig AD, Chen LM, Varma MG, & Chapman JS. (2021). Survival impact of bowel resection at the time of interval cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep*, 38, 100870. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100870>
 13. Nishio S, & Ushijima K. (2020). Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Japanese J Clin Oncol*, 50(4), 379-386. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa015>
 14. Palmqvist C, Michaëlsson H, Staf C, Johansson M, Albertsson, P., & Dahm-Kähler P. (2022). Complications after advanced ovarian cancer surgery—A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 00, 1-11. <https://doi.org/10.1111/aogs.14355>
 15. Philip, C. A., Pelissier, A., Bonneau, C., Hequet, D., Rouzier, R., & Pouget, N. (2016). Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on the Rate of Bowel Resection in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Research*, 36(9), 4865-4871. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11050>
 16. Romanidis K, Nagorni EA, Halkia E, & Pitiakoudis M. (2014). The role of cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: the general surgeon's perspective. *JBUON* 19(3), 598-604. <https://www.jbuon.com/archive/19-3-598.pdf>
 17. Rutten, M. J., van Meurs, H. S., van de Vrie, R., Gaarenstroom, K. N., Naaktgeboren, C. A., van Gorp, T., Ter Brugge, H. G., Hoffhuis, W., Schreuder, H. W., Arts, H. J., Zusterzeel, P. L., Pijnenborg, J. M., van Haaften, M., Fons, G., Engelen, M. J., Boss, E. A., Vos, M. C., Gerestein, K. G., Schutter, E. M., . . . Buist, M. R. (2017). Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 35(6), 613-621. Retrieved Feb 20, from <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2016.69.2962>
 18. Sebastian A, Thomas A, Varghese G, Yadav B, Chandu R, & Peedicayil A. (2018). Outcome of Bowel Resection in Women with Advanced Ovarian Carcinoma. *Indian Journal of Surgical Oncology* 9(4), 511-518. <https://doi.org/10.1007/s13193-018-0790-2>
 19. Tozzi R, Casarin J, Baysal A, Valenti G, Kilic Y, Majd HS, & Morott M. (2019). Bowel resection rate but not bowel related morbidity is decreased after interval debulking surgery compared to primary surgery in patents with stage IIIC-IV ovarian cancer. *JGynecol Oncol*, 30(2), e25. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e25>

Caso Clínico

Tuberculosis genital femenina, dos casos tras estudio de infertilidad

Female genital tuberculosis, two cases after infertility study

Pérez López A (1), Ventura Valcárcel P (1), Romay Lema EM (2), Ayuso García B (2), Ramón Rabuñal R (2)

1 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo).

2 Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo).

RESUMEN

La tuberculosis genital (TBG) aislada es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio e infradiagnosticada. Puede ser paucisintomática y en las mujeres el síntoma más habitual es la infertilidad. Presentamos dos casos de tuberculosis genital femenina, ambos diagnosticados a partir del estudio de infertilidad. El tratamiento no difiere del utilizado en la tuberculosis pulmonar. La tasa de concepción espontánea aumenta de forma muy leve a pesar de la curación de la tuberculosis. Estos resultados mejoran con las técnicas de reproducción asistida.

Palabras clave: tuberculosis. Infección genital. Infertilidad.

ABSTRACT

Isolated genital tuberculosis (TBG) is a rare disease in our environment and it is underdiagnosed. It can be paucisymptomatic and in women, the most common symptom is the infertility. We present two cases of female genital tuberculosis, both diagnosed from the infertility study. The treatment does not differ from that used in pulmonary tuberculosis. The spontaneous

conception rate increases very slightly despite the cure of tuberculosis. These results improve with assisted reproduction techniques

Key words: tuberculosis. Genital infection. Infertility.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis* que sigue siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial (1,5 millones en 2018). La mayor incidencia se da en Asia Sudoriental, África y el Pacífico Occidental, que justifican más de 2/3 del total de casos. En España la incidencia es menor de 10/100000 pacientes/año. (1)

La afectación pulmonar es la forma de presentación más frecuente, mientras que la TB extrapulmonar constituye solo un 10-20% de los casos. De éstos, la afectación genitourinaria ocupa el tercer puesto (30% de TB extrapulmonar) y si hablamos de tuberculosis genital aislada únicamente un 9% de los casos. (2)

La TBG es causa frecuente de infertilidad en países asiáticos, pero poco frecuente en nuestro medio. La edad más frecuente de aparición es entre los 20 y los 40 años. La escasa sintomatología y la baja rentabilidad de las técnicas diagnósticas en las muestras genitales son los principales factores que dan lugar al infradiagnóstico. (3) El síntoma más frecuente de la TB genital femenina es la infertilidad, aunque puede presentar sintomatología muy variada, lo cual obliga a realizar un adecuado diagnóstico diferencial para descartar, entre otras, malignidad. (4)

Aportamos dos casos de TB femenina diagnosticados a raíz del estudio de infertilidad.

CORRESPONDENCIA:

Antía Pérez López

C/ Ulises Romero, s/n.

Servicio Medicina Interna.

Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo) 27003.

antiapl.3@gmail.com

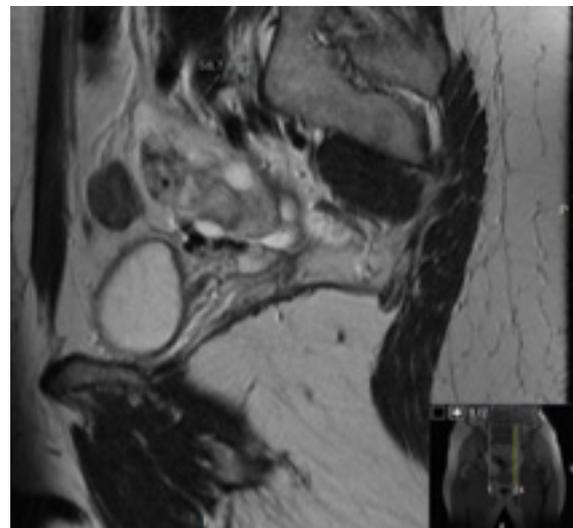
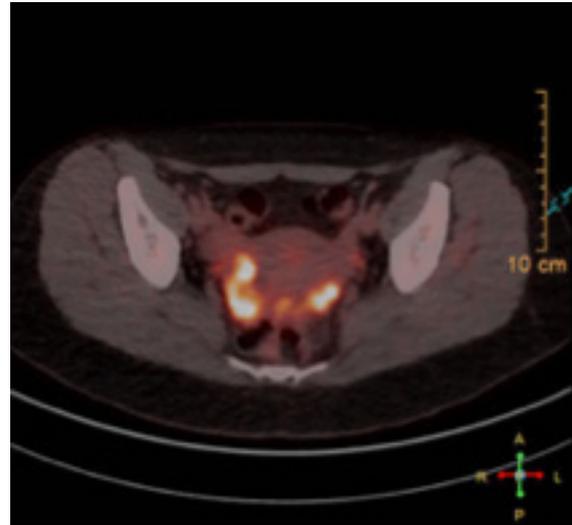
CASO 1

Mujer de 28 años, natural de Pakistán y desde hace 7 años en España, con antecedente de cirugía abdominal a los 13 años por sospecha de obstrucción intestinal. No refería hábitos tóxicos ni relaciones de riesgo y tampoco contactos con pacientes con tuberculosis. Se deriva a consultas de Ginecología por infertilidad, realizándose histeroscopia en la que se objetivó endometritis crónica granulomatosa. Se solicitó la PCR sobre la muestra de anatomía patológica obtenida por biopsia endometrial, que fue positiva para *M. tuberculosis complex*. Se realizó nueva biopsia endometrial para cultivo de micobacterias, confirmándose el aislamiento, y se hizo estudio de resistencias, que fue negativo. Paralelamente, se completó estudio con IGRA, que resultó positivo, y baciloscopias en esputo y en orina, con resultado negativo, así como serologías para VIH, VHB y VHC. Así mismo, se realizó un TC abdominopélvico, objetivando únicamente lesiones quísticas en ovario. Finalmente se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (HRZE), con buena tolerancia (únicamente leve hiperuricemia por pirazinamida) y se secuenció a isoniazida y rifampicina (HR) completando 6 meses de tratamiento. La paciente no ha logrado la concepción espontánea hasta la actualidad.

CASO 2

Mujer 50 años, sin antecedentes personales de interés y pendiente de una fecundación in vitro (FIV), que derivan a Ginecología tras hallazgo de CA-125 elevado (solicitado por antecedentes familiares de cáncer de ovario e infertilidad). En consulta se solicita PET, en el que se objetivaron múltiples granulomas calcificados en pulmón izquierdo y captación patológica a nivel periuterino, probablemente anexial. En la ecografía abdominal, se describía una imagen anecoica en ovario izquierdo sugestivo de hidrosalpinx. Se completó estudio con RMN pélvica que confirmó el ovario izquierdo aumentado de tamaño con múltiples formaciones quísticas, algunas de ellas con "shadowing", sugestivo de quistes hemorrágicos. También se describía discreta dilatación de trompa izquierda en relación con hidrosalpinx (imagen 1 y 2).

Dados los hallazgos se lleva a cabo laparoscopia quirúrgica, en la que se objetivaron implantes miliares de predominio en cavidad pélvica sin afectación intestinal ni hepática y la trompa izquierda dilatada. Se realizó una anexectomía bilateral con biopsias de peritoneo y lavado, cuyo resultado anatomopatológico describía granulomas necrotizantes en la biopsia de peritoneo, salpingitis



magen 1 y 2: RMN pélvica

granulomatosa a nivel de ambas trompas y ooforitis granulomatosa en ovarios.

Con estos hallazgos, se solicitaron baciloscopias en orina, que resultaron negativas, IGRA que fue positivo y una nueva biopsia endometrial para cultivo, que confirmó *M. tuberculosis*. Se inició tratamiento con HRZE durante dos meses, completando 4 meses más con HR, sin incidencias y con evolución favorable.

DISCUSIÓN

Las pacientes que presentamos tienen en común el diagnóstico de tuberculosis genital e infertilidad aunque con manifestaciones y secuelas diferentes.

A nivel mundial, la TB es responsable de la infertilidad en el 1-18% de los casos, con tasas más altas en los países en desarrollo. La tuberculosis genitourinaria aislada es una forma de presentación inusual y supone un 8-15% de la TB extrapulmonar. (2,3)

La infección genital por *M. tuberculosis* se produce comúnmente por propagación vía hematogena (desde el pulmón como foco principal) seguida de transmisión por contigüidad (gastrointestinal), posteriormente linfática y más raramente vía sexual. (2, 17). Hay varios estudios donde se ha demostrado que incluso la infección tuberculosa latente produce efectos deletéreos a nivel genital. En este sentido, se postula que existe una disminución de la vascularidad a nivel endometrial que origina la posibilidad de formación de microtrombos además de una inflamación de bajo grado (aumento de citocinas) y la colonización por *Mycobacterium* influyen de forma negativa en la implantación del embrión y conlleva un aumento en el número de abortos. (6) Así mismo, en otros estudios se detecta una disminución de la reserva ovárica en mujeres infértiles con tuberculosis latente, medida mediante hormona antimulleriana y número de folículos, con mejoría de la tasa de embarazos tras tratamiento antituberculoso. (7)

La afectación de las estructuras genitales es variable. En las mujeres por orden de frecuencia serían las trompas de Falopio, afectadas en 95-100% de los casos; endometrio 50-60%, ovarios 20-30% (oforitis o perioforitis), cérvix 5-15% (tres tipos: ulcerativa, papilomatosa, miliar), miometrio 2,5% y por último vagina/vulva 1% (úlceras). (4) Los factores de riesgo son similares a los de TB pulmonar: contacto con caso de tuberculosis, infección tuberculosa antigua, residencia o viaje reciente en áreas endémicas como en nuestro primer caso; nivel socioeconómico bajo; VIH y consumo de drogas (17).

El síntoma más frecuente de TBG femenina es la infertilidad secundaria al daño irreversible de las estructuras genitales. Puede presentarse asintomática hasta en un 11% de los casos. Otros síntomas son el dolor pélvico, alteraciones menstruales, sangrado postmenopáusico, leucorrea persistente y piometra. (4)

Para el diagnóstico, las pruebas empleadas dependen de la presentación clínica, aunque dada la dificultad para la toma de muestras y la baja rentabilidad en muchas ocasiones es necesaria la combinación de las mismas. En la mayoría de los casos es necesario realizar biopsia endometrial e histeroscopia, en ocasiones combinada con laparoscopia, para realizar el diagnóstico. Dada la dificultad para extraer muestras de las trompas de Falopio normalmente se obtienen muestras de endometrio aunque

se ha objetivado que también es rentable realizar la PCR en sangre menstrual. (13, 14)

El gold standard es el cultivo en medio para micobacterias, obteniendo el resultado en unas 2-6 semanas, mientras que mediante el BACTEC MGIT (líquido de cultivo rápido para *mycobacterium*) se objetiva crecimiento ya en los primeros 10-12 días. A parte del estudio anatomopatológico, actualmente tenemos a nuestra disposición la prueba rápida de PCR sobre la muestra quirúrgica, lo cual garantiza un diagnóstico precoz, en 48-72h (2, 11, 12). Otras pruebas que apoyan el diagnóstico son las tinciones de Ziehl-Neelsen y fluorescencia Auramina-Rodamina (positivas en menos del 10% de los casos de TB genitourinaria), el Mantoux y el IGRA. (16).

Por otro lado, es frecuente que la elevación de Ca-125 se asocie con la afectación peritoneal, como en nuestro segundo caso, lo que puede hacer sospechar malignidad. En estos casos puede ser útil la presencia de un ADA elevado en el líquido ascítico, así como los hallazgos histológicos para el adecuado diagnóstico. (8, 9) En este contexto, en casos de afectación peritoneal con un CA-125 elevado, la normalización del mismo apoya la evolución favorable con el tratamiento antituberculoso. (15)

En lo que respecta a las pruebas de imagen, en la TB genital femenina, la histerosalpingografía es una técnica útil para observar alteraciones a nivel de las trompas o el útero, algunas de ellas como las sinequias o múltiples calcificaciones hacen sospechar la posibilidad de TBG. La ecografía también es útil para valorar estas alteraciones. En casos de TBG, el TAC y la RMN se reserva para casos en los que haya una masa pélvica donde se visualizan zonas de hipoatenuación o cavitación con calcificaciones o necrosis. (2)

El tratamiento es el mismo que utilizamos en la TB pulmonar, con mejores resultados de concepción en pacientes con diagnósticos y tratamientos tempranos. La cirugía (histerectomía con doble anexectomía) queda reservada a casos de fracaso del tratamiento antituberculoso, dolor pélvico recurrente y sangrados excesivos. (2, 17)

CONCLUSIÓN

La tuberculosis genital aislada es una enfermedad poco frecuente en España. El diagnóstico se establece con alta sospecha clínica o durante el estudio de otras enfermedades, como en nuestros dos casos, la infertilidad. La importancia del diagnóstico temprano radica principalmente en las consecuencias que tiene

sobre la funcionalidad del aparato reproductor que se ve afectada desde estadios iniciales. Es importante por tanto, tenerlo en mente a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de infertilidad, para poder así realizar las pruebas diagnósticas adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res.* 2017;145(4):425-436. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1550_15
3. Bhanu NV, Singh UB, Chakraborty M, Suresh N, Arora J, Rana T, et al. Improved diagnostic value of PCR in diagnosis of female genital tuberculosis leading to infertility. *J Med Microbiol.* 2005;54:927-31
4. Sharma JB. Current Diagnosis and Management of Female Genital Tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65(6):362-371. doi:10.1007/s13224-015-0780-z
5. Ghosh K, Ghosh K, Chowdhury JR. Tuberculosis and female reproductive health. *J Postgrad Med.* 2011;57:307-313.
6. Mahajan N, Naidu P, Kaur SD. Insight into the diagnosis and management of subclinical genital tuberculosis in women with infertility. *J Hum Reprod Sci.* 2016;9(3):135-144. doi:10.4103/0974-1208.192043
7. P R Jirge, S M Chougule, A Keni, S Kumar, D Modi, Latent genital tuberculosis adversely affects the ovarian reserve in infertile women, *Human Reproduction*, 2018; 33 (7); 1262-1269
8. Wagner A, Arsenić R, David M, Sehouli J, Vidosavljević D, Rohr I. Peritoneal and upper genital tract tuberculosis. *Med Glas (Zenica).* 2020 Feb 1;17(1):86-91. doi: 10.17392/1023-20.
9. Efared B, Sidibé IS, Erregad F, Hammas N, Chbani L, El Fatemi H. Female genital tuberculosis: a clinicopathological report of 13 cases. *J Surg Case Rep.* 2019; 3:rjz083. 10.1093/jscr/rjz083
10. Sharma JB, Sharma E, Sharma S, Singh J, Chopra N. Genital tb-diagnostic algorithm and treatment. *Indian J Tuberc.* 2020 Dec;67(4S):S111-S118. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.10.005.
11. Abdissa S, Abebe T, Ameni G, Teklu S, Bekuretsion Y, Abebe M, Mihret A. Endometrial tuberculosis among patients undergoing endometrial biopsy at Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):304.
12. Agrawal M, Roy P, Bhatia V, Dutt S, Gaur R. Role of microbiological tests in diagnosis of genital tuberculosis of women with infertility: A view. *The Indian Journal of Tuberculosis.* 2019; 66(2):234-239. DOI: 10.1016/j.ijtb.2019.03.003.
13. Gupta S, Rishi S, Agrawal BM, Singh S, Goyal A. Comparative study of polymerase chain reaction of endometrial aspirate/ biopsy and menstrual blood in suspected cases of genital tuberculosis in females. *IOSR J Dent Med Sci* 2016;15: 51-54.
14. Sindhoora , Anjum N. Comparison of effectiveness of menstrual blood sample and endometrial biopsy sample for TB-PCR test for detection of tuberculous endometritis. *J Cont Med A Dent.* 2016, 4:19-23
15. Bagchi B, Chatterjee S, Gon Chodwury R. "Role of latent female genital tuberculosis in recurrent early pregnancy loss: A retrospective analysis" *Int J Reprod BioMed.* 2019; 17: 929-934. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i12.579>
16. Julià González-Martín; José María García-García; Luis Anibarro; Rafael Vidal; Jaime Esteban; Rafael Blanquer et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. 2010, 28 (5). doi:10.1016/j.eimc.2010.02.006
17. Wang Y, Shao R, He C, Chen L. Emerging progress on diagnosis and treatment of female genital tuberculosis. *J Int Med Res.* 2021 ;49(5):3000605211014999.



Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico

/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

MATRÍCULA ABIERTA

8ª Promoción

Octubre 2023 /// Febrero 2025



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES
CIPSA

cipsa@cipsaonline.com
Tif - 942 21 30 12

ORGANIZAN



AUSPICIAN



TRIBUNA HUMANÍSTICA

SICILIA Y LOS ESPAÑOLES: ENTRE EL CARIÑO Y LA NOSTALGIA

SICILY AND THE SPANISH: BETWEEN LOVE AND NOSTALGIA

Los monjes de Sto. Domingo de Silos, durante una estancia con ellos, me enseñaron que San Benito, su fundador, había dividido el día en 7 partes para los rezos. Los de la tarde se llaman vísperas, ya que en latín estas se denominan visper. Hubo unas que, por su trascendencia, se hicieron famosas a través de los tiempos, sobre todo en España, al servir para la



Figura 1. Iglesia del Espíritu Santo de Palermo

entronización del reino de Aragón en aquella isla: Las vísperas sicilianas. Corría la tarde del 31 de marzo de 1282, pascua, y en Palermo, la Iglesia del Espíritu Santo (figura 1) templo románico, hizo tañer sus campanas en teoría tocando a vísperas. Pero no fue sólo a eso, sino que detrás de aquel sonar había una confabulación contra los franceses invasores y déspotas, que desde 1266 bajo el mando de Carlos de Anjou ocupaban la isla. Más de dos mil galos allí acantonados fueron pasados a cuchillo y asesinados en una revolución que desde Palermo se extendió al resto de Sicilia. Una vez consolidada la revuelta, el problema era mantenerse y dadas las características de la isla, la más grande y fértil del mediterráneo, las probabilidades de hacerlo de forma independiente eran irrisorias. Conviene recordar que, a lo largo de la historia, ya había sido colonizada o invadida por fenicios, griegos (con ellos Siracusa alcanzó su máximo exponente de desarrollo y esplendor) cartagineses, romanos, eslavos y bizantinos. Los árabes

llegaron en el año 827 dC y trasladaron su capital de Siracusa a Palermo donde dejaron una gran huella social y cultural. Una magnífica mezquita figura (2) sustituyó a la catedral románica e introdujeron en la isla, las naranjas que luego se harían famosas, los limones, la caña de azúcar, y los pistachos. Los árabes fueron conquistados por los normandos de Roger I, que mantuvieron la capital en Palermo, convirtiéndose en un reinado prospero y multicultural (se hablaba griego latín y árabe) que devino al catolicismo y que dejó en la majestuosa e irrepetible Capilla Palatina del Palacio Real (figura 3) la prueba de su esplendor. Llegaron luego los alemanes, con la dinastía Hohenstauteu, que entraron en conflicto con el papa Inocencio IV y este, en venganza, favoreció que los franceses invadieran la isla en 1266 al mando de Carlos de Anjou. Dinastía tan joven como ambiciosa cuyo objetivo era conquistar Constantinopla. Advertido Miguel de Paleólogo, Emperador bizantino, de las aviesas intenciones del Anjou, no dudó para crearle problemas en apoyar una gran conspiración dentro de los



Figura 2. Catedral de Palermo



Figura 3. Capilla Palatina

territorios isleños que tuvo como banderazo de salida el toque a vísperas en la Iglesia del Espíritu Santo. Ejecutados los franceses, interviene un hombre clave, Juan de Prócida, inminente médico siciliano que había tenido que huir a la corte del rey de Aragón, Pedro III, tras la llegada de los franceses. Daba la casualidad que el rey aragonés, era por un lado enemigo ancestral de los Anjou y por otro el que más derecho tenía al reino de Sicilia al estar casado con Constanza de Hohenstauten, la única heredera legítima de los alemanes expulsados por los franceses. La llegada de los españoles estaba servida. Pedro III fue proclamado rey de Sicilia por La Comuna de Palermo el 4 de septiembre de 1282. Sicilia quedaría bajo dominio aragonés y luego con la unión de Aragón y Castilla merced a los Reyes católicos bajo la monarquía española. Sería gobernada por virreyes nombrados por la corona española, manteniéndose separados los reinos de Sicilia y Nápoles.

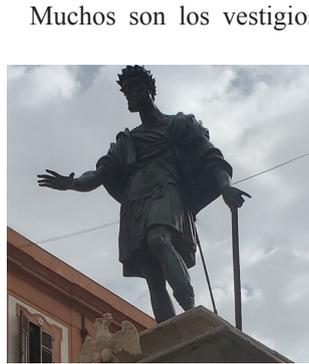


Figura 4. Carlos I

Muchos son los vestigios españoles en Sicilia, Carlos I de España, tras conquistar Túnez, enorme gesta para la época, por cercanía marítima decide atravesar estrecho de Sicilia y celebrar su victoria en Palermo. Al fin y al cabo, era territorio español. Su estancia allí fue una apoteosis y para conmemorarla se realizó estatua de bronce del emperador con el águila bicéfala de la dinastía de los Habsburgo a sus pies (figura 4) que sigue presidiendo en la actualidad la plaza Bologni.

Felipe II (figura 5) no pisó Sicilia pero de su época data la introducción de las cofradías y la Semana Santa Siciliana, la más famosa de Italia al puro estilo de Triana o Sevilla con sus pasos capirotos y velas. Organizó contra el poder otomano, siempre amenazando la isla, una gran armada. Para esa época un aprendiz de escritor llamado Miguel de Cervantes estaba metido en líos por haber herido en duelo



Figura 5. Felipe II

a un oponente en Madrid. Tuvo que huir a Roma y acabó alistándose con D. Juan de Austria para la batalla de Lepanto. Antes pisó tierras sicilianas y sus recuerdos los plasmó en sus posteriores escritos. Sus novelas El Licenciado Vidriera y El Amante Liberal están llenas de referencias a Sicilia.



Figura 6. Felipe III

Felipe III (figura 6) no era un hombre capaz ni valiente más bien débil manejado por sus valedores, como su padre ya había intuido. Pero tuvo suerte con sus virreyes en Italia ya que en Sicilia gobernaron tres magníficos. El primero Bernardino de Cárdenas y Portugal, tercer conde de Maqueda, nacido en Torrijos y señor del pueblo toledano del mismo nombre. Transformó el palacio Real Normando, (el de la Capilla Palatina), donde residía, construyendo un enorme patio (cortile) figura (7) donde celebrar acontecimientos con los habitantes de Palermo. Dentro de la ciudad diseñó un gran plan urbanístico que tuvo como eje la amplia vía Maqueda (figura 8) así llamada todavía hoy día, a lo largo de la cual se construyeron iglesias, conventos y bellos palacios de la nobleza.

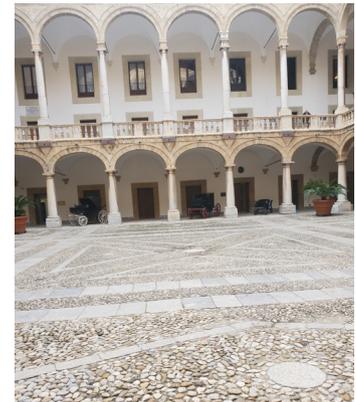


Figura 7. Patio del Palacio Real de Palermo

El Marqués de Villena fue nombrado virrey en 1606. Financió la construcción de la más famosa y concurrida plaza de Pergamo, conocida como Quattro Canti pero oficialmente llamada plaza Vigliena en su nombre. (Figura 9). Allí están representados cuatro reyes españoles Carlos I, Felipe II, Felipe III, Felipe IV (figura 10). Luchó contra el bandolerismo y remedió el hambre con cereal para todos. Fue, a decir de sus biógrafos, ‘generoso de corazón, alto entendimiento y nobilísima presencia’.

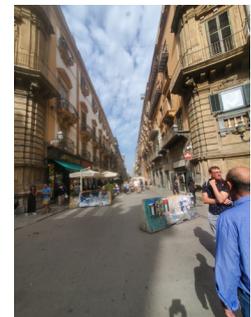


Figura 8. Calle de Maqueda

En 1610 es nombrado virrey Pedro Tellez-Girón y Velasco, Duque de Osuna y con él llegó



Figura 9. Piazza Vigliena

Francisco de Quevedo que tuvo que huir de España tras matar de una estocada certera a un hombre que había abofeteado a una dama. Por lo que se deduce, nuestros mejores escritores eran también expertos espadachines que andaban huyendo a uña de caballo. Quevedo llegó a Palermo donde se convirtió en hombre de confianza del Duque que había seguido eliminando bandoleros y se



Figura 10. Felipe IV

había hecho con una buena flota naval, eficaz, guerrera y disciplinada. Financiada de su bolsillo, doblegó a los corsarios turcos, llegó al Adriático, y amenazó a la mismísima Venecia. Eso ya eran palabras mayores. Se desató la llamada “Conjura de Venecia” en 1618 una revuelta de los venecianos contra los extranjeros que derivó en matanza, acusando a los españoles, entre ellos a Osuna de querer conquistar Venecia. Quevedo, que se encontraba allí durante los hechos, salvó la vida de milagro huyendo una vez más, esta vez disfrazado de mendigo. Los hechos le pasaron factura a los dos, al duque y a Quevedo, que fueron, al volver a España, injustamente condenados dando con sus huesos en la cárcel. Allí moriría el Duque de Osuna. Sus méritos serían posteriormente reconocidos y en Palermo tiene una calle dedicada a su memoria que no es precisamente espectacular, pero algo es algo. Tras la guerra de Sucesión Española entre Los Augsburgo y Borbones, éstos se instalaron en España, pero perdimos Napoles y Sicilia en el Tratado Utrecht.

José Francisco Carrillo de Albornoz y Montiel Esquivel y Guzmán (I duque de Montemar reconquistó Sicilia para los Borbones en la guerra de Italia, pero Felipe V (más bien Isabel de Farnesio) cedió el reino de las Dos Sicilias, Napoles y Sicilia a su hijo Carlos, que inició la dinastía Borbón-Dos Sicilias. Reinó como Carlos V de Sicilia 1734-1759 y fue un querido rey allí conocido como “Carlo di Borboni”. Muere sin descendencia su hermanastro, el rey español, el bueno de Fernando VI, y Carlos abandona con gran nostalgia tanto suya como de sus súbditos, Napoles y Sicilia para heredar como Carlos III la corona de España. Dejará aquellos reinos a su hijo Fernando. La aventura Siciliana de los reinos de España estaba finita. Estuvimos allí alrededor de 320 años, más de los que lleva como italiana la isla que desde la reunificación de 1856 serían 167. No podía ser de otra forma. Sicilia está donde tiene que estar, pero nuestra huella permanecerá indeleble en aquellas tan entrañables tierras.

JM Bajo Arenas
Catedrático de Obstetricia y Ginecología



COLPO

JUNTOS CONTRA EL VPH

fighters



CUIDANDO DE TUS PACIENTES, TAMBIÉN COLABORAS CON NUESTRA CAUSA EN ÁFRICA

COLPOFIX® colabora con la **Fundación Amigos de Monkole** en la lucha contra el **VPH** y el cáncer de cérvix en las mujeres de la R. D. del Congo.

Somos Colpofighters y luchamos contra el VPH.

COLPOFIX® colabora con:



CONOCE NUESTRA CAUSA Y ÚNETE EN:

www.colpofix.com/es/colpofighters



Entrevista

PROYECTO ELIKIA: LA ESPERANZA FRENTE AL CÁNCER DE CÉRVIX EN LAS MUJERES CONGOLEÑAS

“Queremos ser capaces de instaurar un programa de cribado que llegue a ver como mínimo 30.000 mujeres al año”

Entrevistamos al Dr. Luis Chiva, director del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universidad de Navarra, experto Nacional e Internacional en Cáncer Ginecológico e investigador principal del proyecto cribado de cáncer de cérvix, llamado Proyecto Elikia, junto con la Fundación Amigos de Monkole. Este proyecto tiene lugar en Kinshasa, en el Hospital Monkole (República Democrática del Congo).



¿Desde cuándo y por qué surgió el proyecto cribado de cáncer de cérvix en Kinshasa?

El Proyecto Elikia surge en el año 2016 cuando la doctora Celine Tendoby, responsable del Departamento de Ginecología del Hospital Monkole, acude a mí para buscar fondos para su proyecto “Forfait Mama”, que ayuda a la madre embarazada, en un país donde hay 20.000 muertes al año por parto y embarazo.

En diciembre del 2016, se organiza una reunión en Pamplona en la que conocí la realidad de la R.D del Congo. Además, teniendo en cuenta el inicio de mi posición como director de Ginecología, me pareció que nuestro departamento debía tener una orientación solidaria. En febrero del 2017 tuve la suerte de viajar con mi esposa 4 días a Kinshasa, donde me hice cargo de la realidad viendo en qué y cómo podíamos ayudar. Nos dimos cuenta de que había muchos déficits en el país, y de que podíamos

empezar ayudando a combatir una enfermedad como es el cáncer de cuello de útero, que no es tratado en Kinshasa y que se puede prevenir.

La primera vez que llegó a la República Democrática del Congo... ¿Cuál fue su primera impresión? ¿Qué es lo que más le impactó?

Cuando llegamos, lo primero que nos impresionó fue comprobar la extrema pobreza de la inmensa mayoría de la población y el completo descontrol institucional por parte del Gobierno. Lo que aquí nos parece básico, que es la estructura administrativa del Estado, no existe.

No existe una red de cuidados de salud pública, sino una red privada sostenida por la ayuda internacional, especialmente de las organizaciones religiosas, sobre todo las católicas, que intentan paliar el déficit que existe en el país.

En la R.D. del Congo, la gente solo va al médico cuando se encuentra realmente muy mal, en caso de malaria, cáncer muy avanzado, ... y en estos casos se suele administrar un tratamiento paliativo que tiene que ser pagado de modo privado. En algunos hospitales, hay una especie de “cárceles” donde la gente que no paga su tratamiento se queda detenida, bloqueada, hasta que su familia viene a pagar. La situación es muy compleja y realmente triste.



Sabemos que el proyecto cribado de cáncer de cérvix se lleva a cabo en el Hospital Monkole, ¿qué puede explicarnos acerca de este hospital?

El Hospital Monkole está en un barrio que se llama Mont-Ngafula, un barrio pobre, situado en las afueras de la ciudad de Kinshasa, una ciudad inmensa cuyo núcleo urbano y alrededores cuentan con más de 10 millones de habitantes.

El Hospital de Monkole es un hospital sencillo que recuerda a las clínicas que había en España en los años 70-80, con una limpieza infinita, estructurada y organizada, que tiene unos departamentos, una administración que la sostiene, ... Gracias a este hospital, el barrio de Mont-Ngafula ha crecido, ha florecido y ha generado un área de esperanza.

Háblenos de los inicios del proyecto de cribado de cáncer de cérvix, ¿cuáles fueron sus primeros pasos?

Nosotros conocimos el trabajo que se estaba realizando en el Departamento de Ginecología, el proyecto “Forfait Mama”, con un precio muy bajo para atender a mujeres durante el embarazo y el parto. La enfermedad oncológica más prevalente que había en el país era el carcinoma de cérvix junto al de mama. Vimos que aquí podíamos incidir, ya que el cáncer de cérvix se puede prevenir.

La inmensa mayoría de las mujeres con cáncer de cérvix tienen carcinomas localmente avanzados que no son curables. Las pacientes fallecen y mueren. Por ello, estudiamos las metodologías de prevención que existían en otras partes del mundo, especialmente en la India. En 2013, el hospital Tata Memorial, situado en Bombay, presentó un trabajo en el que mostraban como durante 10 años habían conseguido disminuir la mortalidad por cáncer de cuello utilizando un sistema de cribado con vinagre así que pensamos que podíamos empezar por allí.

En el año 2017, nos aventuramos con un grupo de estudiantes de Medicina, y empezamos a trabajar en opciones de inspección visual con acéticos y con Lugol. De tal modo, que las pacientes que tenían una lesión en el cuello, las convocábamos desde las parroquias, mediante WhatsApp, carteles... y hacíamos campañas en las que veíamos hasta 1.000-2.000 pacientes. Si veíamos lesión, las tratábamos a ciegas mediante termoablación. Después nos llevábamos las muestras al hospital y llamábamos a las que eran positivas en citología. Así estuvimos hasta 2019. Desgraciadamente llegó la pandemia y tuvimos que parar.

Y la inspección visual con acético y Lugol, ¿es un método sensible para confirmar la presencia de lesiones?

La inspección visual con acético y Lugol tiene un valor predictivo negativo muy alto, esto quiere decir que cuando la inspección visual dice que no hay lesión, la posibilidad de que no haya una lesión de alto grado es del 95-100%. No obstante, cuando dice que es positivo, existe un cajón desastre donde hasta en un 70% de los casos, no hay nada.

Te encuentras en un país sin medios, pero al menos ves a la paciente y descartas que no tenga nada.

¿Cuál fue la evolución del proyecto después de la pandemia? ¿Cómo ha seguido la campaña?

Después de la pandemia, volvimos en el año 2021 con el Proyecto Elikia. “Elikia” es una palabra que en español significa “esperanza”. Queríamos un proyecto que diera esperanza a las mujeres congoleñas.

Lo primero que hicimos fue incorporar la detección del VPH, que ya estaba incorporada en el 2017, pero utilizando un sistema de PCR automatizada. Vimos que teníamos un 20-25% de afectación de VPH. Además, incorporamos la termoablación, que consiste en unas puntas térmicas que ponen la temperatura del aplicador a unos 100°C y se aplica sin anestesia local, con un dolor bastante soportable, sobre aquellas mujeres con inspección visual positiva.

Cuando comienza el proyecto Elikia, incorporamos la biopsia de forma rutinaria y seguimos con el estudio de VPH, testando in situ a las pacientes mediante el sistema de “ver y tratar”. A todas las pacientes con inspección visual positiva se les hacía biopsia y eran sometidas a termoablación, posteriormente les hacíamos un seguimiento y veíamos si había desaparecido el virus y/o la lesión que habíamos diagnosticado. Las biopsias se analizan en Madrid.

De nuevo, aquí aprendimos que estábamos tratando con termoablación a muchas pacientes que no tenían nada. Lógicamente, en un país como la R.D. del Congo, donde las pacientes desaparecen y el seguimiento es muy difícil, el único sistema cuando ves una lesión potencial es “ver y tratar”.

Háblenos del equipo que forma parte de este Proyecto...

Hemos ido avanzando y el proyecto se ha ido haciendo más sólido. El equipo, habitualmente, está formado por algunos miembros del Departamento



de Ginecología de la Universidad de Navarra, la doctora Tendoby, la doctora Silvia Carlos, epidemióloga clínica de la Universidad de Navarra y el doctor Gabriel Reina, del Departamento de Microbiología de la Universidad de Navarra en Pamplona.

Sabemos que el pasado mes de julio os desplazasteis a Kinshasa... ¿Cómo ha ido esta última campaña de cribado?

En este último viaje hemos dado una vuelta de tuerca y hemos intentado llevar a cabo un sistema de cribado in situ mediante la detección del VPH como prueba pivotal para la toma de decisiones.

Las pruebas de PCR son costosas, sobre todo si las colocas en un país como la R.D. del Congo. Encontramos una prueba de captura de híbridos de Qiagen para países de bajos recursos y pudimos llevarla al país con un precio medio de 7 dólares incluyendo kits de recogida. Queríamos comparar esta prueba con el gold standard de la casa Roche: la PCR de VPH por alto riesgo.

Diseñamos un estudio en el que pudimos comparar la prueba Qiagen mediante auto toma y toma por médico vs. auto toma y toma por médico con la PCR de Roche.

No obstante, aunque aún estamos determinando los resultados definitivos, la prueba de Qiagen tiene una sensibilidad más baja, pero aun así sigue siendo sostenible.

Desgraciadamente, a fecha de hoy, la PCR es completamente inasequible. En la R.D. del Congo supone un precio de 30-40\$, y tenemos que recordar que la media salarial de la población congoleña no llega a los 100\$ al mes, por tanto, es completamente inabordable

Sabemos que mucha gente ha colaborado con el Proyecto Elikia...

Para llevar a cabo este proyecto funcionamos con donaciones y nos hemos apoyado en la Fundación Amigos de Monkole, una fundación que busca fondos económicos para ayudar a llevar a cabo proyectos que tengan que ver con el Hospital Monkole, Elikia es uno de los más relevantes.

Además, hemos notado la generosidad de mucha gente. Para esta última campaña hemos recaudado casi 80.000€ que nos han permitido llevar a cabo todas las pruebas diagnósticas.



También hemos obtenido la donación de las pruebas por parte de Roche para llevar a cabo un estudio.

Sabemos que es un proyecto a largo plazo, ¿cuál es el objetivo de la campaña?

El objetivo es instaurar en el área de Mont-Ngafula un cribado permanente. Y, ¿por qué? Porque cuando nosotros desaparecemos y salimos de la campaña todo esto se desinfla, así que necesitamos a gente que esté permanentemente haciendo test de VPH e inspección visual para ver cómo podemos tratar a estas personas y cómo podemos disminuir e incidir en la mortalidad por cáncer de cuello de útero.

El plan sería realizar auto toma a todas las mujeres con test VPH (el más barato que podemos encontrar). Tenemos que seguir utilizando el test con captura de híbridos, aunque su sensibilidad no es mayor del 70%.

Con esto, las pacientes que son positivas al test VPH, pasan directamente a inspección visual y las pacientes que son VPH negativas se vuelven a ver en 5 años.

El problema es que el seguimiento es muy pobre ya que la gente no vuelve al médico en muchas ocasiones. En definitiva, hay que “ver y tratar”, “ver y solucionar”, y al mismo tiempo formar a la gente para que comprenda la necesidad de ir al médico pronto cuando aparece cualquier síntoma, aunque ya sabemos que cuando aparecen los síntomas en el cáncer de cuello, casi siempre, es demasiado tarde.

¿A cuántos miles de mujeres ha podido ayudar?

Nosotros hemos podido ver en total a unas 3.000-4.000 pacientes desde que empezamos, pero eso no es nada... Para empezar lo que queríamos es, por un lado, ser capaces de instaurar un programa de cribado que llegue a ver como mínimo 30.000 mujeres al año. Pero, además, nos gustaría que esto diera pie a un cribado sostenible que fuera acogido por las autoridades sanitarias y lo apoyaran, viendo que hay iniciativas privadas que están intentando paliar este drama del cáncer de cuello no diagnosticado y no tratado.

También estamos trabajando en el tratamiento, enseñando a la gente a operar y tratar el cáncer de cuello. Es dramático que, en un país de más de 100 millones de habitantes, ya que no conocemos a la población real, solo haya una máquina de radioterapia, que puede tratar a unas 100 pacientes al año. Se calcula que en Congo necesitarían radioterapia unas 30.000 personas al año... lo cual es otro hándicap, y de momento solo disponemos de la quimioterapia para tratar a las pacientes de modo paliativo, habitualmente con un solo fármaco, el cisplatino.

Queda mucho por hacer, pero estamos muy ilusionados, porque en estos próximos años podremos seguir luchando



para aportar nuestro granito de arena en la prevención de esta enfermedad. Y tenemos a decenas de estudiantes que cada año nos acompañan y a los que les cambiamos un poco el corazón, igual que nos lo cambia a nosotros el Congo.

El Proyecto Elikia es un proyecto precioso en el que, con esfuerzo y con cabeza, podríamos al menos generar una inquietud en el ámbito sanitario de este país tan pobre para poder llamar la atención de una realidad que se puede prevenir, que se puede evitar y que mata de forma sistemática a miles de mujeres.

Quiero agradecer a Uriach su colaboración y el hecho de que se nos permita llegar a los miembros de



la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, para que podamos incrementar su atención a la cooperación y solidaridad en estos países tan necesitados.

Nosotros muchas veces consideramos que tenemos déficits en el ámbito en el que trabajamos, pero la realidad es que somos personas afortunadas que viven con una calidad de vida y en un entorno que tiene acceso a la resolución de la inmensa mayoría de los problemas de salud, y eso es muy de agradecer.