

Revista FASGO



Volumen 21
Nº 4 – Diciembre de 2022

ISSN 2683-8826

Federación Argentina de Sociedades
de Ginecología y Obstetricia

Contenidos

Volumen 21 | N° 4 – Diciembre de 2022

- Página 3** **Editorial.**
Dra. Liliana Voto.
- Página 4** **Autoridades**
- Página 7** Diagnóstico genético prenatal en restricción de crecimiento fetal temprano
**Sappa Cynthia Soledad, González Gabelloni Veronica, Rodríguez Analia, Godoy
Jesica Romina, Lovagnini Frutos Guadalupe, Petracchi Florencia, Igarzábal
Maria Laura.**
- Página 15** Rol de la ecocardiografía materna y fetal en pacientes con diabetes gestacional.
**Aguilera Jesica, Ochoa José, Lucchini Héctor, Charakida Marietta, Nicolaidis
Kypros, Fux-Otta Carolina.**
- Página 29** Nueva alternativa para los síntomas vasomotores. Paroxetina Mesilato 7,5 mg.
**Ñañez Mónica; Nigro Alejandra; Quaranta Evangelina; Valfré Roberto; Rosato
Otilio.**
- Página 36** Complicaciones obstétricas en pacientes con diagnóstico de Obesidad en el
Hospital Materno Infantil Ramón Sardá en el periodo comprendido del 2017 al
2018.
Rubino Agustín, Torres Victoria, Guariniello Marcela.
- Página 50** Conocimiento sobre Cáncer Cervicouterino en mujeres de localidades rurales de
la Provincia de Santa Fe
Montyn Juan, Blesio Hernán, Kuttel Yelena, Seiref Samuel.
- Página 56** Comparación de la utilidad diagnóstica del índice de riesgo de malignidad tipo 4
y los criterios iota en la patología anexial
**Vaques Rocío Monserrat, Zárate Facundo, Murúa María Carla, Sarrouf María
Constanza, Breitman Diego.**
- Página 69** Pérdida de oportunidades en la demora del diagnóstico y tratamiento, con
estimación de eventos evitables, en el Síndrome Antifosfolípido Obstétrico
Primario (SAFOP). De la teoría a la realidad.
**Udry Sebastián, de Larrañaga Gabriela, Perés Wingeyer Silvia, Fernández
Romero, Aranda Diego Santiago Federico, Voto Liliana, Latino José Omar.**

ISSN 2683-8826

FASGO • Av. Córdoba 1646 5º piso, Of. 201 • (C1055AAT) • C.A.B.A. • Tel: (+54-11) 4812-8800/3656
fasgo@fasgo.org.ar / secretariacientifica@fasgo.org.ar

Editorial

Estimados colegas: nos acercamos al final de un año más de nuestra vida académica; un año difícil para nuestra amada Patria por los interminables problemas económicos y sociales que nos convierte a todos en analistas políticos-financieros para poder llevar adelante nuestra vida familiar, social, de trabajo y académica.

Y lo hemos logrado, en menor o mayor medida todos hemos logrado avanzar.

En momentos difíciles cobra mayor dimensión el trabajo silencioso de grandes Instituciones que nos permiten continuar insertos en el mundo activo del conocimiento, indispensable para nuestra tarea asistencial y docente pero fundamentalmente para nosotros mismos.- FASGO, Institución que abraza generosamente a todos los especialistas del país a través de conglomerar a todas las sociedades de la especialidad y conexas jugó un rol fundamental en la tarea de alimentar nuestro saber y cobijarnos bajo sus alas.

Este año tuve el altísimo honor que me eligieran para Presidir el Comité Científico del Congreso realizado en Mendoza el pasado mes de Octubre.- Fue una de las experiencias más valiosas de mi vida académica y humana.- Compartí extensas Jornadas de trabajo con colegas de todo el país que aportaron su saber, su experiencia para finalmente conformar un brillante programa científico donde estuvieron presentes todas las áreas de la Obstetricia y la Ginecología donde se revisaron conceptos, se resumieron y pusieron al día conductas para el trabajo diario de los colegas de todo el país y donde se volcaron los últimos avances donde no estuvo ajena la presencia de destacados profesores nacionales e internacionales que generosamente brindaron lo mejor de las últimas investigaciones.

La vivencia de una Argentina generosa en lo científico, en lo humano, en la solidaridad del saber compartir el conocimiento para que en ningún lugar de nuestro país se sienta la inequidad, solo es posible a través de FASGO.- Allí nos encontramos todos de los cuatro puntos cardinales del país, ahí medimos nuestra capacidad de dar y recibir, allí, en FASGO debemos confluir para sentirnos realmente iguales y hermanos de la misma familia.-

Gracias por haberme permitido vivenciar esta increíble experiencia académica y humana.

Dra. Liliana Voto
Profesora Emérita
Universidad de Buenos Aires



REVISTA FASGO

Director

Dr. Bernardo Kupferberg

Secretario de Redacción

Dr. Pablo Sayago

Comité Editorial:

Dr. Samuel Seiref
Dra. Claudia Travella

Comité Científico

Dr. Mariano Grilli
Dr. Horacio Crespo
Dra. Alejandra Julia Giurgiovich

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2021-2023

Presidente: Dr. Pedro Daguerre

Vicepresidente: Dr. Hector Scaravonati

Secretaria General: Dra. Mabel Martino

Prosecretario General: Dr. Sebastián Gogorza

Tesorera: Dra. Claudia Travella

Protesorero: Dr. Constantino Mattar

Secretario de Actas: Dr. Enrique Elli

Director de Publicaciones: Dra. Patricia Cingolani

Vocales Titulares: Dr. Miguel Huespe
Dra. Graciela Serio

Vocales Suplentes: Dr. Augusto Ortiz
Dr. Mario Kurganoff
Dr. Marcelo Kolar
Dra. Alejandra Elizalde Cremonte

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titulares: Dr. Diego Nogueira
Dr. Roberto Ovando
Dr. Javier Lukeстик

Suplentes: Dr. Roberto Tissera
Dra. Daniela Rebelo
Dra. Adriana Montivero

TRIBUNAL DE HONOR

Titulares: Dr. René Del Castillo
Dr. Antonio Lorusso
Dr. Roberto Tozzini

Suplentes: Dr. Francisco Gago
Dr. Raúl Winograd
Dra. Maria Sebastiana Sanchez

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

Presidente: Prof. Dr. Luis Augé

Vicepresidente: Prof. Dr. Héctor Bolatti

Secretario General: Prof. Dr. Raul Winograd

Prosecretario: Prof. Dr. Samuel Seiref

Secretario de Actas: Dra. Leticia Ojeda

Vocales: Prof. Dr. Néstor Garelo
Prof. Dra. Alejandra Elizalde Cremonte
Prof. Dr. Edgar Zamuttini
Prof. Dr. Orlando Forastieri

Coordinador General de Evaluaciones de Residencias:
Dr. Martín Etchegaray (UBA)

Comités Nacionales

ÁREA ACADÉMICA

Escuela FASGO

Director General

Dr. Samuel Seiref

Director Honorario

Dr. Antonio Lorusso

Director Área Ginecología

Dr. Martín Echegaray

Director Área Obstetricia

Dra. Sara Papa

Coordinación Área Ginecología

Dr. Mariano Toziano

Dra. Adriana Díaz Montivero

Dr. Guillermo Kerz

Dra. Graciela Ortiz

Coordinación Área Obstetricia

Dr. Roberto Votta

Dr. Roberto Tissera

Dr. Nicolás Avila

Dr. Omar Latino

Comité Científico

Presidente

Dra. Liliana Voto

Asesores

Dr. Néstor Garello

Dr. Leonardo Mezabotta

Coordinadores

Dra. Sonia García

Dr. Horacio Crespo

Comité Congresos Nacionales y Regionales

Coordinadores

Dra. Adriana Díaz Montivero

Dr. Leonardo Kwiatkowski

Dra. Sara Papa

Comité Derechos Sexuales y Salud Reproductiva

Coordinadora

Dra. Silvia Oizerovich

Integrantes

Dra. María del Carmen Tinari de Platini

Dra. Florencia Kiguel

Dra. Rosana González

Dra. Daniela Rebelo

Dra. Fabiana Reyna

Dra. Graciela Ortiz

Comité Violencia

Coordinadora

Dra. Diana Galimberti

Integrantes

Dra. Silvia B. Mancini de Gentile

Dra. María Mohedano

Dr. Marcelo Guz

Dra. Sandra Magirena

Dra. Florencia Echevarria Avellaneda

Dr. Roberto Yahn

Comité Salud Materna

Coordinador

Dr. Roberto Casale

Integrantes

Dr. Ignacio Asprea

Dra. María Julia Cuetos

Dra. María Soledad Ratto

Dra. Leticia Ojeda

Dr. Javier Lukeстик

Dr. Roberto Tissera

Dr. Gerardo Murga

Dra. Alejandra Elizalde Cremonte

Dra. Claudia Travella

Dr. Nicolás Avila

Dr. Julián Pascale

Dr. Sebastián Sar

Dr. Marcelo Correa

Dr. Eduardo Fernández

Dr. Juan Fazio

Comité Revista

Director Editorial

Dr. Bernardo Kupferberg

Secretario Redacción

Dr. Pablo Sayago

Comité Editorial

Dr. Samuel Seiref

Dra. Claudia Travella

Comité Científico

Dr. Mariano Grilli

Dr. Horacio Crespo

Dra. Alejandra Julia Giurgiovich

Comité de Investigación

Coordinadores

Dra. Alejandra Elizalde Cremonte

Dr. Nicolás Avila

Integrantes

Dra. Roxana de Giusto

Dra. Marta Bertín

Dr. Guillermo Kerz

Dr. Roberto Keklikian

Dr. Sebastián Pablo Udry

ÁREA DESARROLLO DEL EJERCICIO PROFESIONAL

Comité Ejercicio Profesional

Coordinadora

Dra. Lorena Roca

Integrantes

Dr. Emilio Martínez Luque

Dr. Jorge Araldi

Dra. Mirna Moyano

Dra. Silvia Ferroni

Comité Desarrollo Directivo

Coordinadora

Dra. Graciela Serio

Integrantes

Dr. Mario Kurganov

Dra. María del Carmen Tinari

Comité Aspectos Legales y Bioética

Coordinador

Dr. Roberto Keklikian

Integrantes

Dra. Alejandra Elizalde Cremonte

Dr. Javier Lukestik

Dr. Florencio Casavilla

Dr. Santiago Elizalde

Dr. Mario Kurganoff

Dra. Marta Bertín

Comité Vinculación con Instituciones Nacionales e Internacionales

Coordinadores

Dr. Néstor Garello

Dr. Héctor Bolatti

ÁREA ADMINISTRATIVA Y DE GESTIÓN

Comité Administración Eficiente de Recursos

Presidente

Dr. Pedro Daguerre

Coordinadores

Dra. Claudia Travella

Dr. Constantino Mattar

Comité Membresía

Coordinadora

Dra. Sara Papa

Coordinadores Regionales

Dr. Mario Kurganoff

Dra. Sonia Molina

Dr. Augusto Ortiz

Dr. Mariano Rossini

Dra. Claudia Trejo

Dra. Silvia Gómez

Comité Comunicación

Coordinadora

Dra. Patricia Cingolani

Integrantes

Dr. José María Mariconde

Dra. María Soledad Ratto

Diagnóstico genético prenatal en restricción de crecimiento fetal temprano

PRIMER PREMIO AL MEJOR TRABAJO LIBRE DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Autores:

Sappa Cynthia Soledad¹, González Gabelloni Veronica², Rodríguez Analia², Godoy Jesica Romina¹, Lovagnini Frutos Guadalupe¹, Petracchi Florencia², Igarzábal Maria Laura².

Introducción

La evaluación del crecimiento fetal es uno de los objetivos clave de la atención prenatal. El compromiso del crecimiento fetal se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal. Asimismo, se asocia a un mayor riesgo de enfermedades no transmisibles en la edad adulta, como hipertensión, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (1).

La Restricción del Crecimiento Fetal (RCF), también conocida como Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU), es la imposibilidad por parte del feto de alcanzar un crecimiento acorde a su potencial biológico. Actualmente, se define como la presencia de un peso fetal estimado o una circunferencia abdominal por debajo del percentil 3, o velocidad de crecimiento alterada, o bien, un peso fetal estimado del percentil 10 asociado a Doppler fetal o uterino anormal (2).

Se ha sugerido que la RCF debe clasificarse, según la edad gestacional en el momento del diagnóstico, en RCF de inicio temprano (< 32 semanas) y RCF de inicio tardío (\geq 32 semanas). El fundamento de esta clasificación se basa en las diferencias entre estos dos fenotipos de RCF en términos de gravedad, historia natural, hallazgos Doppler, asociación con complicaciones hipertensivas, hallazgos placentarios y manejo. La RCF de inicio temprano tiene una prevalencia de 0.5%–1 %, suele ser más grave y es más probable que se asocie con un Doppler anormal de la arteria umbilical que con una RCF de inicio tardío. La patología placentaria subyacente es frecuentemente similar a la observada en los casos de preeclampsia de inicio temprano (3).

Además de alteraciones de la placentación, otras causas de RCF de inicio temprano incluyen exposición ambiental a agentes tóxicos, infecciones congénitas o anomalías genéticas. Dentro de este último grupo encontramos tanto aneuploidías como síndromes de microdelección/microduplicación y patologías monogénicas. Es por este motivo que distintas sociedades, incluyendo el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y el Royal College de Obstetricia y Ginecología (RCOG) recomiendan ofrecer estudios de diagnóstico genético prenatal en casos de RCF de inicio temprano, sobre todo en presencia de anomalías estructurales (4,5).

El objetivo del siguiente trabajo es describir los resultados de diagnóstico genético prenatal en una serie de fetos con hallazgos ecográficos compatibles con restricción de crecimiento fetal temprano evaluados en un centro de derivación de tercer nivel.

Material y Métodos

Entre julio de 2013 y enero de 2022 se realizó un estudio retrospectivo observacional sobre pacientes derivadas a la Sección de Genética del CEMIC con diagnóstico de RCF temprana.

Se consideraron los criterios diagnósticos de RCF temprana establecidos por la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) (2):

- Peso fetal estimado o circunferencia abdominal $< p 3$, o Ausencia de Flujo de Fin de diástole en la Arteria Umbilical (FFDA-AU)
- PFE o CA $< p10$ asociado a Doppler anormal (IP de Arterias Uterinas $> p95$ o IP de Arteria Umbilical $> p95$)
- EG < 32 semanas

Los casos incluidos en el trabajo se dividieron en tres grupos: aislados, asociados a otras malformaciones ecográficas y con sospecha de displasia esquelética.

Se realizó asesoramiento sobre diagnóstico y pronóstico en cada caso, y se ofreció la posibilidad de realizar un estudio invasivo para diagnóstico genético prenatal.

Según la edad gestacional y accesibilidad de cada caso, se tomó una muestra de vellosidades coriales o de líquido amniótico bajo guía ecográfica y se la procesó según el protocolo de rutina del laboratorio de CEMIC para cariotipo con bandeado G. Todas las muestras de cariotipo fueron procesadas en nuestra institución, salvo un caso en el que se realizó cariotipo postnatal en un laboratorio externo.

Asimismo, se ofreció la posibilidad de realizar estudios de microarray. En caso de que la paciente aceptara realizar dicho estudio, en parte de la muestra se realizó paralelamente PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR) para diagnóstico rápido de aneuploidías de los cromosomas 21, 18, 13, X e Y. Para la técnica de QFPCR se utilizó el reactivo ANEUFASST, equipo secuenciador ABI PRISM 310 Genetic Analyzer.

En aquellos casos en los que el resultado de QF-PCR fue normal, se envió muestra en fresco a fin de realizar microarray al laboratorio Baylor Miraca, Houston, Texas. Dicho laboratorio utilizó una plataforma de 400k que incluía sondas de SNP para la detección de disomía uniparental (UPD), consanguinidad y triploidía. En pacientes que accedieron a realizar paneles multigénicos o exoma se utilizó ADN extraído del cultivo y se envió al laboratorio Prevention Genetics para su análisis.

Se contactó individualmente al obstetra tratante en cada caso con el objetivo de obtener información sobre la evolución perinatal.

El objetivo primario fue evaluar la asociación de RCF temprana con alteraciones del cariotipo, CNVs y variantes patogénicas en genes únicos. Los objetivos secundarios fueron evaluar los hallazgos ecográficos asociados (anomalías estructurales y óseas) y la evolución del embarazo.

Resultados

La mediana de edad materna fue de 35 años (21-49 años) y la mediana de edad gestacional al momento de la derivación fue de 23,5 semanas (15-32 semanas).

1. ESTUDIOS INVASIVOS

a. CARIOTIPO FETAL

De un total de 38 casos de RCF tempranas evaluados, el 29% (11/38) fueron aislados, 50% (19/38) asociados a otras malformaciones y 21% (8/38) con sospecha de displasia esquelética (Gráfico 1).

El 79% (30/38) de las pacientes realizaron cariotipo fetal, presentando el 63% (19/30) un resultado euploide y el 37% (11/30) aneuploide (Gráfico 1).

De las 30 pacientes que realizaron estudios invasivos, el 20% (6/30) fueron RCF aislados, presentando un caso de trisomía 21. Un 60% (18/30) estaban asociados a otros hallazgos ecográficos, de los cuales el 55% (10/18) presentaron un resultado aneuploide, observándose tres triploidias, una trisomía 21, tres trisomías 18, una trisomía 22, una delección del brazo corto del cromosoma 4 y un material adicional de origen desconocido en el cromosoma 15. El 20% (6/30) presentaron sospecha de displasia esquelética, obteniéndose en todos los casos un cariotipo euploide (Gráfico 1 y 2).

Gráfico 1: Resultados.

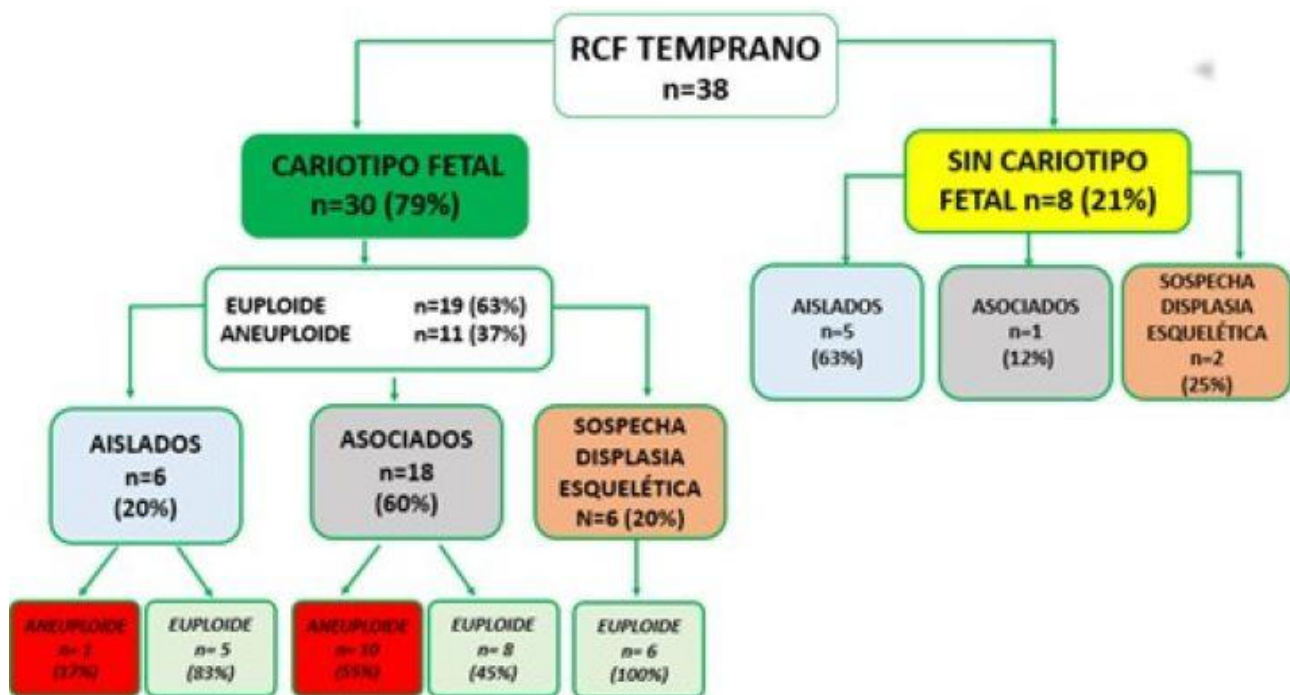
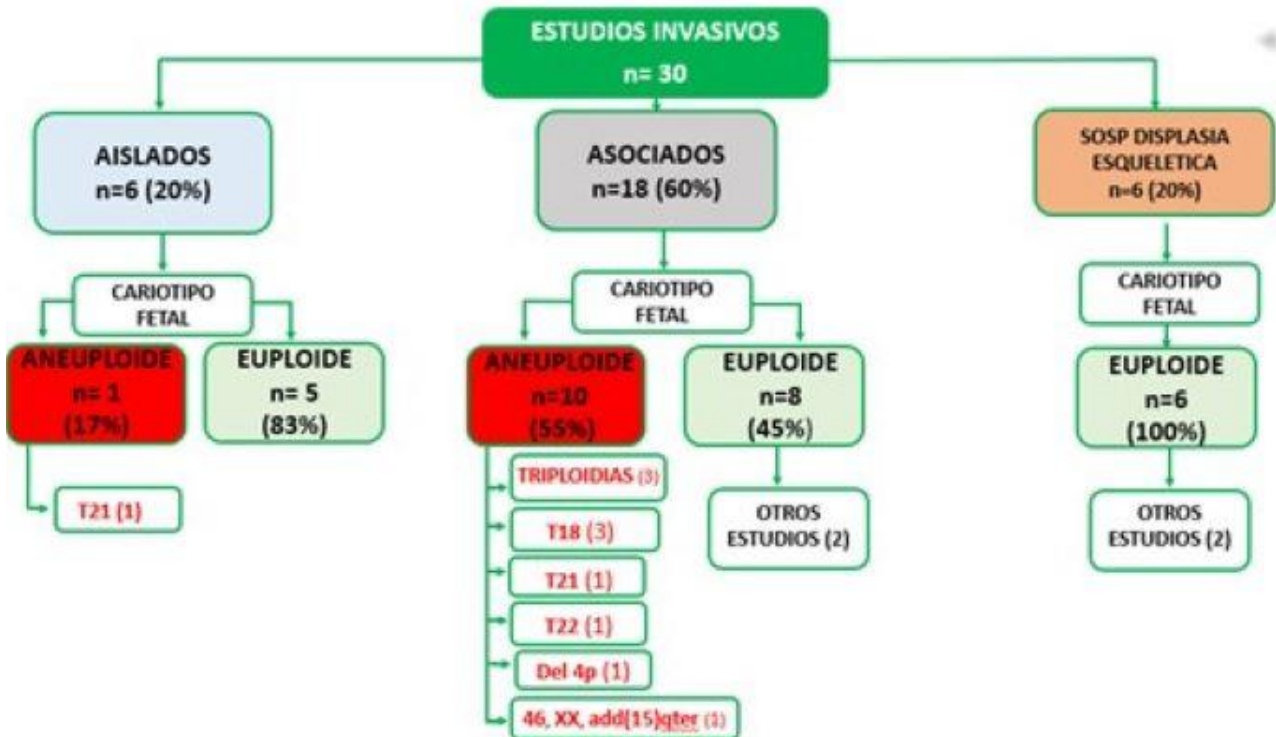


Gráfico 2: Resultados de cariotipo.



b. ESTUDIOS MOLECULARES

El 21% (4/19) de las pacientes con cariotipo fetal euploide decidió continuar con otro estudio genético, entre ellos un microarray, dos exomas y un panel multigénico. Como puede observarse en la Tabla 3, en los casos asociados se diagnosticó un Síndrome de Miller-Dieker Lisencefalia y un Síndrome MC-Cune Albright con una variante patogénica en el gen TNNI3 relacionado con miocardiopatía. En los dos casos con sospecha de displasia esquelética se diagnosticó una Osteogénesis imperfecta y una Displasia Tanatofórica tipo I, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3: RCF temprana con cariotipo normal y otros estudios moleculares.

RCF TEMPRANO	CARIOTIPO	OTROS ESTUDIOS MOLECULARES
ASOCIADOS n=2	46, XX	ARRAY: <u>Loss 17p13.3 p13.2/ Loss Yq11.21q11.223</u> (SÍNDROME DE MILLER-DIEKER LISENCEFALIA)
	46, XX	ARRAY: NORMAL EXOMA: VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENICA EN GEN GNAS (SÍNDROME DE MC-CUNE ALBRIGHT) Y GEN TNNI3 (MIOCARDIOPATIA)
SOSP DISPLASIA ESQUELETICA n=2	46, XX	PANEL DE GENES: VARIANTE PATOGENICA EN GEN OBSL1, Y 2 VARIANTES PROBABLEMENTE PATOGENICAS EN GENES EVC Y COL1A2 (OSTEOGENESIS IMPERFECTA)
	46, XY	EXOMA: VARIANTE PATOGENICA GEN FGFR3 (DISPLASIA TANATOFÓRICA TIPO I)

RCF: RETASO DEL CRECIMIENTO FETAL

2) EVOLUCIÓN

De las 15 pacientes con cariotipo fetal euploide que no continuaron con más estudios, se observó una evolución desfavorable en el 60% (9/15) de los casos. En la Tabla 4 puede observarse la información recabada sobre hallazgos ecográficos (líquido amniótico, Doppler de arterias uterinas), evolución y anatomía patológica/necropsia en cada grupo. En los 5 casos aislados, dos de ellos evolucionaron con muerte intrauterina (MIU), los cuales estaban asociados a oligoamnios y alteración placentaria en la anatomía patológica. De los 6 casos de RCF temprana con hallazgos asociados, 3 evolucionaron con MIU (uno de ellos con Doppler anormal de las arterias uterinas y otro con oligoamnios). Los cuatro casos de sospecha de displasia esquelética presentaron una evolución desfavorable (dos MIU y dos muertes perinatales), presentando uno de ellos polihidramnios. Tres pacientes realizaron necropsia cuyos resultados informaron una Displasia Tanatófórica, una Osteogénesis Imperfecta y una displasia esquelética que no se logró categorizar. (Tabla 4)

Tabla 4: RCF temprano euploide sin diagnóstico genético.

RCF TEMPRANO EUPLOIDE SIN DIAGNÓSTICO GENÉTICO n= 15	VOLUMEN LA			DOPPLER UTERINAS			EVOLUCIÓN	ANATOMÍA PATOLÓGICA /NECROPSIA
	N	↓	↑	N	AN	S/D		
AISLADOS n=5		*		*			MIU 23 SEMANAS	ALTERACIÓN PLACENTARIA
		*				*	MIU 27 SEMANAS	ALTERACIÓN PLACENTARIA
	*					*	RN (PT)	-
	*					*	RN (PT)	-
	*			*			EN CURSO	-
ASOCIADOS n=6 (MICROGNATIA, CARDIOPATIAS, MALFORMACIONES SNC, FISURA LABIAL, GENITALES AMBIGUOS)	*				*		MIU 28 SEMANAS	-
		*		*			MIU 21 SEMANAS	-
	*			*			MIU 20 SEMANAS	-
	*					*	TOP	-
	*	*		*			RN (T)	-
	*					*	SIN DATOS	-
SOSP DISP ESQ n=4	*					*	MIU > 20 SEMANAS	DISPLASIA TANATOFÓRICA
	*					*	MIU 26 SEMANAS	DISPLASIA ESQUELETICA
	*					*	MUERTE PERINATAL	OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA
		*				*	MUERTE PERINATAL	-

RCF: RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL, LA: LIQUIDO AMNIOTICO, N: NORMAL, AN: ANORMAL, S/D: SIN DATOS

El 21% (8/38) de las pacientes no realizaron diagnóstico prenatal invasivo (cinco casos aislados, un caso asociado y dos casos con sospecha de displasia esquelética). El 50% (4/8) presentaron una evolución desfavorable. En la Tabla 5 se observa que de los cinco casos aislados sin cariotipo fetal, en tres de ellos se confirmó una evolución desfavorable (dos MIU y una muerte neonatal). Los tres casos se asociaron con oligoamnios y dos de ellos además presentaron Doppler anormal de la arterias uterinas. En el caso de RCF asociada, se observó una MIU a las 28 semanas con polihidramnios y Doppler anormal de las arterias Uterinas. En relación con los dos casos de displasia esquelética, en uno de ellos se accedió a datos de la evolución postnatal, presentando una acondroplasia.

Tabla 5: RCF temprano sin cariotipo fetal.

RCF TEMPRANO SIN CARIOTIPO FETAL n= 8	VOLUMEN LA			DOPPLER UTERINAS			EVOLUCION	ANATOMIA PATOLOGICA /NECROPSIA
	N	↓	↑	N	AN	S/D		
AISLADOS n=5	*				*		MIU >20 SEMANAS	-
	*					*	MIU 33 SEMANAS	PATOLOGIA PLACENTARIA
	*				*		MUERTE NEONATAL	PATOLOGIA PLACENTARIA
	*				*		RN (PT)	-
	*			*			SIN DATOS	-
ASOCIADOS n=1			*	*			MIU 28 SEMANAS	-
SOSP DISP ESQ n= 2	*					*	RN (T): ACONDROPLASIA SIN DATOS	-
	*					*		-

LA: LIQUIDO AMNIOTICO, N: NORMAL, AN: ANORMAL. S/D: SIN DATOS

Discusión

En este estudio retrospectivo que incluyó 38 fetos con diagnóstico de RCF de inicio temprana se observó una anomalía genética en aproximadamente la mitad de los casos, así como un alto porcentaje de casos con muerte intrauterina o perinatal.

Si bien esta serie de casos es demasiado pequeña como para sacar conclusiones definitivas sobre el diagnóstico genético en restricción de crecimiento fetal temprana, se pudieron obtener resultados concisos.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, se estima que, globalmente, la RCF temprana se asocia a cariotipo fetal anormal en alrededor del 20% (6,7). A su vez, se observa aneuploidía fetal en aproximadamente 6% de los casos de RCF aislada (8) y en 30% de los casos en los que se observan otros hallazgos ecográficos asociados (9). En el presente trabajo se observó una mayor asociación con cariotipo fetal anormal, tanto en el grupo de RCF aislada como asociada. Posiblemente esto se deba al reducido número de casos incluidos en el estudio. Conforme a lo publicado por otros autores (11), las anomalías cromosómicas más frecuentemente detectadas fueron trisomía 18 y triploidía. En consonancia con lo esperado, en la totalidad de los casos con sospecha de displasia esquelética, el cariotipo fetal resultó normal.

Se estima que el microarray tiene un rédito diagnóstico adicional con respecto al cariotipo de hasta el 6% en RCF temprana aislada y en un 10% en las restricciones asociadas (12). En cuanto a la secuenciación exómica, se observó que aumenta el rédito diagnóstico por encima del microarray en un 4% (13). Desafortunadamente, el número de pacientes con cariotipo fetal normal que realizó estudios adicionales no fue suficiente para evaluar el rédito diagnóstico de estas técnicas moleculares en nuestro estudio. Sin embargo, cabe destacar que en los 4 casos con cariotipo fetal euploide en los que se realizaron estudios moleculares adicionales, fue factible arribar a un diagnóstico etiológico. De esta manera, se diagnosticó Síndrome de Miller-Dieker lisencefalia y Síndrome de Mc-Cune Albright en dos fetos con restricción de

crecimiento asociada, respectivamente. Por otro lado, se detectó osteogénesis imperfecta y displasia tanatofórica tipo I en dos casos con sospecha de displasia esquelética.

En nuestra serie de casos se observó una evolución desfavorable, con muerte intrauterina o perinatal en una alta proporción de los fetos euploides con restricción de crecimiento sin diagnóstico genético, que alcanzó un 40% de los casos aislados, la mitad de los asociados y la totalidad de aquellos con sospecha de displasia esquelética. Asimismo, también se observó una evolución desfavorable tanto en los casos de RCF aislada como asociada que no realizaron estudios de diagnóstico prenatal. Estas cifras resultan superiores a las reportadas en la literatura, que oscilan entre el 5 y 14% (9, 10). En los 4 casos de RCF temprana aislada en los que se cuenta con anatomía patológica se observaron signos compatibles con patología placentaria.

Las limitaciones del presente trabajo incluyen el número reducido de casos incluidos, así como el pequeño porcentaje de pacientes con cariotipo fetal normal que accedieron a realizar otros estudios moleculares. Además, no se cuenta con información de la evolución en la totalidad de los casos.

En conclusión, se puede plantear que ante el hallazgo de restricción de crecimiento fetal temprana se justifica realizar estudio prenatal invasivo para cariotipo fetal, sobre todo en aquellos casos con malformaciones asociadas. De ser posible y dependiendo de cada situación clínica, considerar ofrecer microarray y almacenamiento de ADN para futuros estudios moleculares.

Referencias Bibliográficas

1. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298-312.
2. Salomon LJ, Alfirovic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):715-723.
3. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 2021 Mar;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
4. American College of O. Gynecologists. ACOG practice bulletin no.134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122- 1133.
5. (RCOG) RCoOaG. The investigation and management of the small for gestational age fetus. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (Green-Top guideline; no 31). 2013
6. Meler, E., Sisterna, S., & Borrell, A. (2019). Genetic Syndromes Associated with Isolated Fetal Growth Restriction. *Prenatal Diagnosis.*
7. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, Niemiec M, Kozłowski S, Issat T. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 21;23(1):36.

8. Peng R, Yang J, Xie HN, Lin MF, Zheng J. Chromosomal and subchromosomal anomalies associated with small gestational age fetuses with no additional structural anomalies. *Prenat Diagn.* 2017 Dec;37(12):1219-1224.
9. Dall'Asta A, Girardelli S, Usman S, Lawin-O'Brien A, et al. Etiology and perinatal outcome of periviable fetal growth restriction associated with structural or genetic anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Mar;55(3):368-374.
10. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):400-8.
11. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Feb;168(2):547-55
12. Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodriguez-Reventa L, Figueras F. Chromosomal Microarray Analysis in Fetuses with Growth Restriction and Normal Karyotype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(1):1-9.
13. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2022 May;42(6):662-685.

1. Residente Genética. CEMIC

2. Médica Genetista. CEMIC

Rol de la ecocardiografía materna y fetal en pacientes con diabetes gestacional

SEGUNDO PREMIO AL MEJOR TRABAJO LIBRE DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Autores:

Jesica Aguilera¹, José Ochoa², Héctor Lucchini³, Marietta Charakida⁴, Kypros Nicolaidis⁵, Carolina Fux-Otta⁶.

Resumen

Objetivo: Evaluar la función cardiovascular materno-fetal del tercer trimestre en mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional (DG).

Material y Método: Diseño: estudio prospectivo de cohorte. Población: embarazadas entre 18 y 40 años, cursando 35-37 semanas de gestación de embarazos únicos y espontáneos con diagnóstico de DG (Criterio ALAD-SAD) y grupo control (embarazos sin complicaciones). Fueron excluidas aquellas con antecedentes de enfermedad cardiovascular previa, desórdenes hipertensivos del embarazo actual o previos, enfermedad tiroidea no tratada y embarazos con anomalías fetales estructurales o diagnóstico de aneuploidías.

Luego de firmar el consentimiento informado y realizar la ultrasonografía fetal de rutina de tercer trimestre se realizaron las mediciones cardíacas maternas y fetales siguiendo las directrices de las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

Resultados: se incluyeron 161 mujeres con diagnóstico de DG y 483 mujeres con embarazos sin complicaciones. Las mujeres con DG, en comparación con los controles, eran mayores ($34 \pm 5,5$, SD 5,3 vs. $32,5$ SD 4,8 años, $p < 0,001$), tenían mayor índice de masa corporal ($31,3$ SD 5,8 vs $28,6$ SD 4,4 kg/m^2 , $p < 0,001$), presentaron menor aumento de peso durante el embarazo ($8,3$ IQR 4,8,11 vs $10,8$ IQR 8,2,13,5 kg, $p < 0,001$) y recién nacidos con menor peso al nacer ($p < 0,001$). Realizando un análisis multivariable, teniendo en cuenta las diferencias en las características maternas y el peso fetal, las madres con DG tenían índices funcionales diastólicos y sistólicos del ventrículo izquierdo (onda Doppler tisular sistólica (s)) más bajos en comparación con los controles ($9,5 - 8,4/10,6 -$ vs $9,9 - 8,8/11 -$ $p < 0,01$ para ambos). Estos cambios cardíacos observados no cumplían con los criterios para la disfunción cardíaca clínica. No se observaron diferencias en los índices hemodinámicos (gasto cardíaco y resistencia vascular periférica) y la masa ventricular izquierda entre los grupos.

Los fetos de madres con DG presentaron corazones más globulares con un aumento en el índice de esfericidad del ventrículo derecho e izquierdo (derecho $0,62$ VS. $0,58$; izquierdo $0,53$ vs. $0,51$ $p < 0,001$ para ambos) y reducción de los índices funcionales sistólicos longitudinales globales del ventrículo derecho e izquierdo (derecho $-16,6$ vs $-19,1$; izquierdo $-19,7$ vs. $-20,7$ $p < 0,001$ para ambos).

En el grupo DMG, 54 (33,5%) mujeres fueron tratadas solo con dieta, 52 (33,3%) recibieron metformina, 17 (10,6%) insulina y 38 (23,6%) ambos metformina e insulina. Solo 16 (9,1%) mujeres presentaron hemoglobina glicosilada con mediciones superiores al 6% durante el embarazo.

Conclusiones: La ecocardiografía del tercer trimestre en mujeres con diagnóstico de DG demuestra cambios cardíacos subclínicos en el binomio madre-feto. Futuros estudios con el seguimiento de los hijos de madres con diabetes gestacional serán necesarios para confirmar si estos hallazgos se correlacionan con mayor riesgo cardiovascular y persisten en el período postparto.

El efecto de la DG en el corazón materno y fetal fue diferente y no hubo una asociación clara entre las alteraciones observadas en ambos.

Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la complicación metabólica más común del embarazo entre todos los grupos étnicos¹ y se asocia con riesgos a corto y largo plazo para la salud de la madre y el feto²⁻⁴. Las mujeres con DMG, en comparación con las mujeres con embarazos sin complicaciones, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares (CV) dentro de la primera década después del parto^{5,6}. Del mismo modo, los hijos de madres con DMG tienen una mayor incidencia de enfermedad CV de aparición temprana, desde la infancia hasta la edad adulta, en comparación con aquellos que no han estado expuestos prenatalmente a un ambiente hiperglucémico^{7,8}.

A pesar de estas observaciones, el vínculo entre DMG y enfermedad CV permanece en gran parte inexplorado. Pocos estudios en un pequeño número de mujeres documentaron que la DMG se encuentra asociada con cambios cardíacos subclínicos tanto en la madre^{9,10} como en el feto¹¹⁻¹³, tales como evidencia de anomalías funcionales biventriculares diastólicas y sistólicas y cambios morfológicos cardíacos.

Para comprender mejor el impacto de la DMG en el sistema CV materno y fetal, analizamos los datos cardíacos que se recopilaron como parte de un extenso estudio prospectivo de fenotipo cardiovascular a las 35-36 semanas de gestación en mujeres que desarrollaron DMG y las comparamos con mujeres embarazadas sanas de la misma edad gestacional.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la función cardiovascular materno-fetal del tercer trimestre entre aquellos embarazos expuestos a DMG y aquellos sin complicaciones.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio y participantes

Nuestra población de estudio incluyó mujeres que asistieron a Harris Birthright Research Center, Kings' College Hospital, Londres, Reino Unido, para la ecografía de crecimiento de rutina a las 35-36 semanas de gestación¹⁴. En este estudio prospectivo de cohorte, se analizaron mujeres con embarazo único que fueron diagnosticadas con DMG y por cada caso incluimos como controles a tres mujeres embarazadas que tenían embarazo sin complicaciones; y se evaluaron ambos grupos simultáneamente.

Se excluyeron a las mujeres con enfermedad CV previa conocida, trastorno hipertensivo gestacional o preexistente, enfermedad tiroidea sin tratamiento, defectos estructurales fetales o anomalías cromosómicas. Todas las mujeres dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Los datos sobre el resultado del embarazo se recopilaron a partir de la historia clínica digital del hospital.

El diagnóstico de DMG se realizó mediante los puntos de corte establecidos en las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)¹⁵. Estos son los mismos que utilizan las guías NICE¹⁶ (Instituto para la Excelencia Médica, UK). El test de tamizaje se llevó a cabo entre las 24 y 28 semanas mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75g. Se diagnosticó DMG si la glucemia en ayunas fue mayor o igual a 100 mg/dL o si fue mayor o igual a 140 mg/dL a las dos horas post 75g de glucosa. El manejo de la DMG se basó en alcanzar los rangos objetivos de glucosa plasmática. Se utilizó insulina o metformina cuando falló el manejo con medidas higiénico-dietéticas. Postnatalmente, a todas las pacientes con DMG se les ofreció una prueba de glucemia plasmática en ayunas después del nacimiento para la reclasificación post-parto.

Características maternas y valoración cardiovascular

Registramos información sobre edad materna, origen racial (blanco, negro, asiático y mixta), tabaquismo, historial médico, medicamentos, paridad (núlpara si no hubo embarazo previo con parto ≥ 24 semanas). Peso y altura se midieron en todas las mujeres. La presión arterial media se midió durante el embarazo y el puerperio mediante dispositivos validados según protocolo¹⁷.

La ecocardiografía materna se realizó con un Canon Escáner Aplio i900 (Canon Medical Systems Europe). El protocolo incluyó vistas paraesternal y apical estándar según Directrices de la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹⁸.

Se realizó una evaluación funcional sistólica y diastólica detallada del ventrículo izquierdo¹⁹. El gasto cardíaco se calculó a partir del volumen sistólico multiplicado por la frecuencia cardíaca. El área auricular izquierda se midió al final de la sístole en la vista de cuatro cámaras. La masa ventricular izquierda se calculó con la fórmula de Devereux utilizando medidas a partir del Modo M en el eje largo paraesternal¹⁹. La excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE) se midió utilizando el modo M. Las velocidades del flujo diastólico temprano (E) y tardío (A) de la válvula mitral se midieron con Doppler espectral y se calculó la relación E/A.

La relación E/e' obtenida mediante Doppler tisular fue calculada utilizando el valor medio entre las ondas e' de la pared ventricular septal y lateral. Los intervalos (contracción isovolumétrica (TCIV) y relajación isovolumétrica (TRIV)) fueron calculados a partir de mediciones Doppler tisulares. Se empleó el seguimiento de "Speckles (marcas)" para evaluar la contracción miocárdica longitudinal global (GLS) del ventrículo izquierdo.

Ultrasonido fetal y ecocardiografía

El examen ultrasonográfico prenatal se realizó con un Canon Aplio i900 escáner (Canon Medical Systems Europe) para evaluar el crecimiento fetal y estimar el peso fetal²⁰. Los valores fueron convertidos a z-score basados en la tabla de peso fetal de la Fetal Medicine Foundation²⁰. El corazón fetal se evaluó en todos los casos y controles utilizando un transductor convexo (10C3 e i8CX1).

Los índices de esfericidad ventricular izquierdo y derecho se midieron dividiendo el diámetro ventricular transversal por el longitudinal en imágenes 2D de un corte apical de 4-cámaras al final de la diástole. La función cardíaca se evaluó mediante métodos convencionales y

ecocardiografía Doppler tisular y mediante el seguimiento de “Speckles (marcas)” para la contracción miocárdica²¹. El índice de rendimiento miocárdico se obtuvo usando Doppler espectral en la vista de 5 cámaras con el volumen de muestra incluyendo los flujos aórtico y mitral. La evaluación funcional sistólica incluyó TAPSE usando Modo-M. La función diastólica se evaluó mediante llenado transmitral (onda E y A) utilizando Doppler espectral y se calculó la relación E/A. Se aplicó Doppler tisular en los anillos lateral y septal mitral para calcular las velocidades Doppler miocárdicas y se calculó la relación E/e’²¹. La deformación del miocardio ventricular se midió en la vista apical de 4 cámaras. Todas las imágenes fueron adquiridas en 100-160 frame rate por segundo según las directrices recientes²². Los clips se exportaron desde el equipo para el análisis off-line utilizando el seguimiento de “Speckles (marcas)” y un software especial (Vitrea, Canon). Cada clip tenía una duración de 3,5 segundos para poder seleccionar un ciclo para el análisis donde se visualizará el endocardio claramente y con los mínimos movimientos fetales. Los resultados del Speckle Tracking incluyeron la deformación sistólica longitudinal global (GLS) endocárdica de ambos ventrículos. Al comparar dos valores de deformación en este análisis, nos referimos al valor más negativo como tensión más alta, ya que representa una mayor deformación y al valor menos negativo como deformación más baja. El análisis fue realizado por dos operadores capacitados.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron como proporciones y números absolutos. Las variables continuas se describieron como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartilo (RIC) de acuerdo con la distribución de los datos. Para determinar la distribución se utilizó la prueba Shapiro-Wilk, histogramas y gráficos de distribución normal.

Las diferencias entre los subgrupos de tratamiento de DMG fueron evaluadas mediante prueba de varianza o de Kruskal Wallis para parámetros continuos y prueba de chi-cuadrado para variables nominales.

Empleamos la prueba no paramétrica de Mann Whitney para comparar mediciones cardíacas maternas y fetales entre DMG y controles. Se utilizaron modelos de regresión lineal para evaluar la asociación entre DMG y una variedad de parámetros ecocardiográficos. El efecto de cada uno de los parámetros ecocardiográficos medidos fue evaluado con un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por características maternas (edad, peso, altura, tensión arterial, frecuencia cardíaca, raza, paridad) y peso fetal estimado. Se presentan los coeficientes de regresión con sus IC95%.

El análisis estadístico se realizó con el paquete STATA, versión 13.1 (StataCorp, College Station, Texas, EE. UU.). Consideramos significancia estadística a $p < 0,05$.

Resultados

Población de estudio

Estudiamos 161 mujeres con DMG y 483 mujeres con embarazos sin complicaciones. Las características demográficas se muestran en la Tabla 1. En general las mujeres con DMG, en comparación con los controles, eran mayores, tenían un IMC más alto, una ganancia de peso menor durante el embarazo y menor cantidad de partos con bajo peso al nacer. Las presiones arteriales medias fueron mayores en pacientes con DMG en comparación con controles.

Índices funcionales cardíacos maternos

Las mujeres con DMG, en comparación con los controles, tenían una masa ventricular izquierda más alta (122, IQR 103-143 vs 114, IQR 100-131 g/m², p<0,001), Doppler tisular (onda sistólica s') y deformación longitudinal global (GLS) inferior. Además, un mayor E/e', área auricular izquierda y tiempo de relajación isovolumétrica prolongado (75, IQR 58-89 vs 68, IQR 56-83 msec) fue observado en mujeres con DMG en comparación con los controles (p<0,009) (Tabla 2a). Siguiendo un análisis multivariable, teniendo en cuenta las características maternas y el peso fetal, solo índices funcionales diastólicos del ventrículo izquierdo se mantuvieron significativos (Tabla 2). No hubo diferencia significativa entre los grupos en gasto cardíaco y resistencia vascular periférica.

En el grupo DMG, 54 (33,5%) mujeres fueron tratadas solo con dieta, 52 (33,3%) recibieron metformina, 17 (10,6%) insulina y 38 (23,6%) ambos metformina e insulina. Solo 16 (9,1%) mujeres tuvieron valores de hemoglobina glicosilada superiores al 6% durante el embarazo.

Las características y los índices funcionales cardíacos entre los grupos de tratamiento se muestran en la Tabla complementaria 1 y 2.

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio.

Variables	Grupo Control (483)	Grupo DMG (161)	p-value
Edad	32.4 (4.8)	34.5 (5.3)	<0.001
Raza blanca	347 (71.8)	88 (54.7)	
Raza negra	83 (17.2)	38 (23.6)	
Raza asiática	34 (7.0)	26 (16.2)	
Raza mixta	19 (3.9)	9 (5.6)	<0.001
Peso (kg)	76.5 (70.0/85.9)	82 (72/96)	<0.001
Altura (cm)	166 (161/170)	164 (159/168)	0.002
IMC (Kg/m ²)	28.6 (4.3)	31.3 (5.8)	<0.001
Paridad	239 (49.5)	93 (57.8)	0.069
Concepción (FIV)	23 (4.8)	14 (8.7)	0.063
Colestasis	1 (0.0)	1 (0.62)	0.427
Tabaquismo	4 (0.8)	2 (1.24)	0.636
Presión arterial sistólica (mm/Hg)	118 (9.0)	119 (10.6)	0.048
Presión arterial diastólica (mm/Hg)	72.7 (6.6)	74.4 (7.5)	0.007
Presión arterial media (mm/Hg)	87.6 (6.5)	89.1 (8.0)	0.022
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	81 (72/89)	82 (73/92)	0.094
Ganancia de peso (Kg)	10.8 (8.2/13.5)	8.3 (4.8/11)	<0.001
Edad gestacional al momento del estudio (semanas)	36.0 (35.8/36.2)	36.0 (35.8/36.2)	0.317
Peso fetal estimado (Kg)	2,900 (2,728/3,048)	2,900(2,741/3,112)	0.164
Peso fetal estimado (z-score)	0.47 (0.88)	0.64 (1.09)	0.047
Pequeño para la edad gestacional (n:%)	47 (9.7)	17 (10.6)	0.761
Hb1Ac		5.6 (5.3/5.9)	
Parto por cesárea	97.0 (20.1)	61 (37.9)	0.983
Edad gestacional al parto (semanas)	40.1 (39.29/41.0)	39.3 (38.7/40.0)	<0.001
Peso de nacimiento (Kg)	3,500 (3,222/3,745)	3,300(3,055/3,645)	<0.001
Peso de nacimiento (z-score)	0.086 (0.896)	0.057 (1.22)	0.750

Tabla 2. Comparación de los parámetros CV maternos en ambos grupos.

Variables	Sin ajustar		Ajustado por características maternas		Ajustado por características maternas + PFE	
	Coefficiente (CI 95%)	p-value	Coefficiente (CI 95)	p-value	Coefficiente (CI 95%)	P-value
E/A	-0.22 (-0.40/ -0.043)	0.015	-0.09 (-0.27/0.08)	0.292	-0.09 (-0.26/ 0.08)	0.299
E/e'	0.36 (0.18/ 0.53)	<0.001	0.22 (0.03/ 0.41)	0.0211	0.22 (0.034 0.41)	0.019
s'	-0.23 (-0.40/ -0.05)	0.014	-0.22 (-0.40/ -0.04)	0.02	-0.22 (-0.41/ -0.04)	0.019
Tiempo de relajación isovolumétrica	0.23 (0.05/ 0.406)	0.013	0.19 (0.01/ 0.38)	0.047	0.19 (0.01/ 0.38)	0.049
Índice de performance miocárdico	0.14 (0.04/ 0.32)	0.119	0.10 (-0.09/ 0.29)	0.29	0.10 (-0.09/ 0.28)	0.298
Volumen AI (por superficie de masa corporal)	0.19 (0.02/ 0.37)	0.037	0.12 (-0.07/ 0.30)	0.214	0.11 (-0.07/0.230)	0.238
Masa VI (por superficie de masa corporal)	0.29 (0.12/ 0.47)	0.001	0.09 (0.08/ 0.26)	0.274	0.09 (-0.08/ 0.26)	0.302
Función sistólica global longitudinal VI	0.22 (0.04/ 0.41)	0.019	0.11 (0.07/ 0.29)	0.243	0.11 (-0.07/ 0.29)	0.244
Gasto cardíaco	0.201 (0.03/ 0.39)	0.022	-0.02 (-0.18/ 0.14)	0.796	-0.02 (-0.18/ 0.13)	0.772
Resistencia vascular periférica	0.16 (-0.02/ 0.34)	0.084	-0.02 (-0.19/ 0.16)	0.857	-0.02 (-0.19/ 0.15)	0.834

Índices funcionales cardíacos fetales

Los fetos de madres con DMG tenían corazones más globulares con mayor índice de esfericidad tanto derecho como izquierdo ($p < 0,001$ para ambos) en comparación con los controles. Strain sistólico longitudinal global ventricular (-16,6%, IQR -18,8 a -15,2 vs -19%, IQR -20,9 a -17,4, $p < 0,001$) y pico de tensión sistólica longitudinal global del ventrículo izquierdo inferior (19,7%, IQR -21,9 a -17,1 vs -20,7%, IQR -22,8 a -18,3, $p = 0,001$) se observaron en DMG en comparación con controles. Después de un análisis multivariable, ajustando por características maternas, peso fetal estimado y frecuencia cardíaca fetal las asociaciones observadas siguió siendo significativa (Tabla 3).

Los fetos cuyas madres fueron tratadas con insulina tenían menor función sistólica longitudinal global de ventrículo derecho en comparación con los controles, mientras que no se observaron diferencias en otros índices cardíacos entre los grupos de tratamiento (Tabla complementaria 3).

Tabla 3. Comparación de parámetros CV fetales en ambos grupos.

Variable	Sin ajustar		Ajustado por características maternas + PFE + FCF	
	Coeficiente (CI 95%)	p-value	Coeficiente (CI 95%)	P-value
Índices diastólicos				
E/A	0.09 (-0.09/0.27)	0.353	0.353 0.12 (-0.07/0.31)	0.219
E/e'	-0.02 (-0.21/0.17)	0.835	- 0.0016 (-0.205/0.202)	0.988
Tiempo de relajación <u>isovolumétrica</u>	-0.042 (-0.22/0.14)	0.651	-0.042 (-0.235/0.151)	0.670
Índices sistólicos				
Excursión sistólica válvula tricúspide (TAPSE)	0.00011(-0.180/0.183)	0.999	-0.0209 (-0.21/ 0.17)	0.831
GLS VD	0.48 (0.28/0.69)	<0.001	0.55 (0.33/0.76)	<0.001
Índice de performance miocárdico	0.09 (-0.09/0.27)	0.344	0.057(-0.14/0.25)	0.561
Fracción de eyección VI	-0.39 (-0.59/-0.18)	.00022	-0.38 (-0.60/-0.16)	0.00062
GLS VI	0.40 (0.19/0.60) .	.00013	0.42 (0.20/0.64)	0.00017
<u>Morfometría</u>				
Índice de esfericidad VD	0.63 (0.43/0.83)	<0.001	0.58 (0.37/0.79)	<0.001
Índice de esfericidad VI	0.27 (0.06/0.48)	0.0106	.24 (0.02/0.46)	0.0356

Análisis apareado de las respuestas cardiovasculares maternas y fetales

Considerando las diferencias significativas ajustadas entre embarazos con DMG y controles, dividimos a las mujeres con DMG en dos subgrupos de la siguiente manera: mujeres con un perfil cardíaco desfavorable (Grupo 1) caracterizado por al menos dos parámetros (incluyendo uno sistólico y otro diastólico) con distribución anormal versus mujeres con un perfil cardíaco normal (ninguno o máximo un parámetro sistólico o diastólico con distribución anormal, Grupo 2). No hubo diferencia significativa entre los grupos 1 y 2 en cualquiera de los parámetros cardíacos fetales (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de parámetros CV fetales de acuerdo a perfil CV materno.

Variables	Perfil CV anormal	Perfil CV normal	p-value
Índices diastólicos			
E/A	0.85 (0.78/0.95)	0.82 (0.73/0.92)	0.11
E/e'	8.46 (7.42/10.60)	9.57 (7.71/11.5)	0.13
Tiempo de relajación isovolumétrica	0.05 (0.05/0.06)	0.05 (0.05/0.06)	0.64
Índices sistólicos			
Excursión sistólica VT (TAPSE)	7.5 (6.50/8.40)	7.6 (6.70/8.45)	0.47
Strain global longitudinal VD	-16.7 (-18.9/-15.5)	-16.4 (-18.5/-15.1)	0.40
Índice de performance miocárdico VI	0.59 (0.49/0.65)	0.60 (0.52/0.68)	0.30
Fracción de eyección de VI	0.60 (0.48/0.63)	0.57 (0.53/0.65)	0.75
Strain global longitudinal VI	-19.1 (-20.7/-16.9)	-19.8 (-22.3/-17.3)	0.44
Morfometría			
Índice de esfericidad VD	0.62 (0.59/0.68)	0.61 (0.56/0.71)	0.70
Índice de esfericidad VI	0.54 (0.48/0.62)	0.52 (0.48/0.59)	0.49

*Perfil CV anormal: al menos dos parámetros CV alterados, incluyendo un parámetro de función diastólica y uno de función sistólica.

**Perfil CV normal: ninguno o máximo un parámetro CV alterado.

Discusión

Principales hallazgos del estudio

Este estudio de evaluación funcional cardíaca materna y fetal detallada del tercer trimestre ha demostrado que, en primer lugar, las mujeres con DMG, en comparación con los controles, presentan una peor función cardíaca con índices funcionales diastólicos y sistólicos del ventrículo izquierdo más bajos; segundo, los fetos de madres con DMG, en comparación con los controles, presentaron corazones más globulares con índices de esfericidad ventricular derecho e izquierdo más altos y deformación miocárdica reducida, lo que indica disfunción cardíaca sistólica biventricular subclínica; y tercero, en el grupo de DMG no hubo una diferencia significativa en los parámetros cardíacos fetales entre mujeres con y sin perfil cardíaco desfavorable, lo que sugiere que la afectación materna y fetal fue diferente, sin una asociación entre las alteraciones observadas en ambos.

Interpretación de los resultados y comparación con la literatura existente

La diabetes gestacional es, por definición, una condición transitoria; sin embargo, hay datos que sugieren que las mujeres con DMG continúan teniendo un mayor riesgo de resultados adversos para su salud en el período posparto y mucho después. Por ejemplo, se ha informado un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad CV dentro de la primera década posterior al embarazo.

Aunque se pensaba que la asociación entre DMG y riesgo CV estaba mediada por el desarrollo de diabetes tipo 2²³, varios estudios de investigación y un metanálisis reciente sugieren que esta asociación está presente incluso en ausencia de diabetes tipo 2²⁴. Sin embargo, la mayoría de los datos notificados proceden de estudios de cohortes con información incompleta sobre factores de riesgo y perfil CV²⁵⁻²⁶. Por lo tanto, es difícil evaluar si la asociación descrita entre DMG y riesgo CV es el resultado de una lesión aguda y posiblemente sostenida en el sistema CV debido a la exposición transitoria a DMG o si es el resultado de una exposición prolongada a un perfil CV de riesgo, presente desde antes del embarazo.

Encontramos que las mujeres con DMG, en comparación con las mujeres con embarazo sin complicaciones, tenían una relajación miocárdica reducida. De los diferentes índices cardíacos, los parámetros del Doppler tisular fueron más sensibles para identificar alteraciones funcionales cardíacas subclínicas. Nuestros hallazgos complementan los resultados de dos estudios previamente publicados en 13 y 18 mujeres con DMG, donde se informó un grado leve de alteración funcional diastólica tanto durante el embarazo como en el posparto^{9,10}; los cambios diastólicos eran sutiles y no cumplían los criterios de disfunción diastólica clínica del adulto según las guías europeas o americanas¹⁸. Por el contrario, otro estudio en 40 mujeres con DMG informó un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo y una disminución de la tensión global del ventrículo izquierdo, pero en ese estudio no se realizaron ajustes por las características maternas a pesar de que en el grupo de DMG el IMC y la presión arterial eran más altos que en los controles¹⁰. En nuestro estudio, los cambios funcionales longitudinales globales del ventrículo izquierdo y la masa del ventrículo izquierdo en mujeres con DMG no fueron significativamente diferentes de los controles después del ajuste por características maternas.

En el presente trabajo la diabetes gestacional no solo impactó en el sistema cardiovascular materno sino también en el corazón fetal. En consonancia con publicaciones anteriores, mostramos la presencia de deterioro funcional sistólico subclínico temprano evaluado mediante Speckle Tracking en fetos de madres con DMG¹². Los cambios funcionales fueron más pronunciados en el ventrículo derecho que en el izquierdo y esto es esperable considerando que hay predominio del ventrículo derecho en el tercer trimestre. Los cambios funcionales cardíacos en los fetos de mujeres diabéticas pueden ser una respuesta a los efectos de la hipoxemia fetal²⁷ y pueden presentarse inicialmente con un período compensatorio de aumento de la contractilidad del ventricular que luego es seguido por un aumento del estrés de la pared ventricular que resulta en daño de las células miocárdicas, muerte de miocitos y deterioro de la función ventricular. Estas diferencias funcionales sistólicas tempranas entre los fetos expuestos a DMG y los controles se mantuvieron después de ajustar los parámetros teniendo en cuenta las características maternas, peso fetal estimado y la frecuencia cardíaca fetal. Los fetos de madres con DMG tenían corazones más esféricos en comparación con los controles, lo que concuerda con los datos de Patey et al, en 21 fetos de un grupo combinado de madres con diabetes pregestacional y gestacional¹². En nuestro estudio, las mediciones funcionales cardíacas fetales diastólicas convencionales y Doppler tisular fueron comparable entre grupos y este hallazgo está de acuerdo con un estudio realizado por Miranda et al, en 76 fetos de madres con DMG a las 31 semanas de gestación¹¹; pero contradice los resultados de Balli et al. en 67 fetos donde las mediciones se realizaron a las 24-36 semanas¹³ y un estudio realizado por Mohsin²⁸ et al. en 50 fetos de madres con DMG alrededor de los 23 semanas de gestación. En los últimos dos estudios, la mayoría de las anomalías se observaron en fetos cuya madre tenía un control glucémico deficiente y esto, junto con las diferencias en la edad gestacional, puede explicar la discrepancia con los resultados de nuestro estudio.

La evaluación simultánea de la madre y su feto en este estudio nos brindó la oportunidad de explorar si existe un "emparejamiento" en el grado de las respuestas funcionales cardíacas maternas y fetales. Para responder a esta pregunta, considerando que ninguna de las mujeres con DMG cumplió con los criterios de disfunción cardíaca clínica, optamos por dividir la población en dos grupos (pacientes con perfil CV "normal" y perfil CV "anormal"). Curiosamente, no se pudo identificar ninguna relación en las respuestas CV. Estos hallazgos posiblemente sugerirían que diferentes vías contribuyen a los cambios funcionales cardíacos maternos y fetales en la DMG.

En el manejo de la DMG, la terapia con insulina a menudo se agrega cuando las alteraciones en el estilo de vida no logran establecer un buen control glucémico. Aunque la insulina puede tener efectos estimulantes del crecimiento en el miocardio que pueden afectar la remodelación del ventrículo izquierdo²⁹, en nuestro estudio no hubo diferencias significativas en los índices cardíacos maternos entre los grupos de tratamiento. Los índices funcionales cardíacos fetales no se vieron afectados en su mayoría por el tratamiento.

Los mecanismos por los cuales la DMG aumenta el riesgo CV de la mujer no están bien explorados. Si bien algunas vías pueden estar mediadas por el desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo 2 o una mayor exposición a factores de riesgo CV, también pueden contribuir otros mecanismos²⁶. De acuerdo con estudios anteriores, las mujeres con DMG en este estudio tenían factores de riesgo CV en comparación con los controles: eran mayores, tenían mayor peso y presión arterial y eran más de origen africano, pero a diferencia de los estudios anteriores, el aumento de peso durante la gestación y el peso fetal fueron inferiores. Mientras los mecanismos que vinculan la hiperglucemia aguda con la disfunción cardíaca materna no están bien documentados, hay más información disponible sobre el efecto de la hiperglucemia en el corazón fetal. Varios estudios experimentales han demostrado que la exposición a un ambiente hiperglucémico durante el embarazo puede estar asociada con la remodelación del miocardio; el aumento de glucosa puede inducir hiperplasia de cardiomiocitos, alteraciones en la arquitectura y el metabolismo del miocardio³⁰. Estos hallazgos serían consistentes con los cambios en la forma y función del miocardio observados en nuestro estudio.

Conclusiones

La ecocardiografía del tercer trimestre en mujeres con diagnóstico de DMG demuestra cambios cardíacos subclínicos en el binomio madre-feto. Futuros estudios serán necesarios para establecer si este patrón de cambios cardíacos persiste y posiblemente se deteriora después del parto y hace que las mujeres con DMG y sus hijos tengan un mayor riesgo cardiovascular.

El efecto de la DMG en el corazón materno y fetal fue diferente y no hubo una asociación clara entre las alteraciones observadas en ambos.

Bibliografía

1. ADA: Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S13- S28.
2. Group HSCR. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008;358:1991-2002.
3. Kim C. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2014;31:292-301.
4. Malcolm J. Through the looking glass: gestational diabetes as a predictor of maternal and offspring long-term health. *Diabetes Metab* 2012;28:307-311.
5. Goueslard K, Cottenet J, Mariet A-S. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:15.
6. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868.
7. Yu Y, Arah OA, Liew Z. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ* 2019;367.
8. Lee H, Jang HC, Park HK, Cho NH. Early manifestation of cardiovascular disease risk factors in offspring of mothers with previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:238-245.
9. Freire CMV, Nunes MdCP, Barbosa MM. Gestational diabetes: a condition of early diastolic abnormalities in young women. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1251-1256.
10. Meera SJ, Ando T, Pu D, Manjappa S, Taub CC. Dynamic left ventricular changes in patients with gestational diabetes: a speckle tracking echocardiography study. *J Clin Ultrasound* 2017;45:20-27.
11. Miranda JO, Cerqueira RJ, Ramalho C, Areias JC, Henriques-Coelho T. Fetal cardiac function in maternal diabetes: a conventional and speckle-tracking echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:333-341.
12. Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in diabetic pregnancy at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:634-642.
13. Balli S, Pac FA, Ece I, Oflaz MB, Kibar AE, Kandemir O. Assessment of cardiac functions in fetuses of gestational diabetic mothers. *Pediatr Cardiol* 2014;35:30- 37.
14. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:486.e481-486. e411.
15. SAD
16. Walker J. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline, 2008. *Diabet Med* 2008;25:1025-1027.
17. Poon L, Zymeri N, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides K. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:42-48.

18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-271.
19. Garcia-Gonzalez C, Abdel-Azim S, Galeva S, Georgiopoulos G, Nicolaidis KH, Charakida M. Placental function and fetal weight are associated with maternal hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35-37 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2020, doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.011.
20. Nicolaidis K, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:44-51.
21. Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:47-64.
22. DeVore GR, Polanco B, Satou G, Sklansky M. Two-Dimensional Speckle Tracking of the Fetal Heart: A Practical Step-by-Step Approach for the Fetal Sonologist. *J Ultrasound Med* 2016;35:1765-1781.
23. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1668-1669.
24. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;62:905-914.
25. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078-2083.
26. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profítos J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 2018;55:315-322.
27. Escobar J, Teramo K, Stefanovic V, et al. Amniotic fluid oxidative and nitrosamine stress biomarkers correlate with fetal chronic hypoxia in diabetic pregnancies. *Neonatology* 2013;103:193-198.
28. Mohsin M, Sadqani S, Younus K, Hoodbhoy Z, Ashiqali S, Atiq M. Evaluation of cardiac function in fetuses of mothers with gestational diabetes. *Cardiol Young* 2019;29:1264-1267.
29. Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure. *Circ Res* 2016;118:1151- 1169.
30. Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology* 2005;146:5341-5349.

Tabla complementaria 1. Diferencias en características y parámetros hemodinámicos maternos de acuerdo al tratamiento en el grupo de DMG.

Variables	Dieta (54)	Metformina (52)	Insulina (17)	Metformina + Insulina (38)	p-value
Edad	34.4 (5.1)	33.2 (5.6)	34.5 (5.5)	36.1 (4.9)	<0.001
Peso	78.5 (68.8/91.5)	83.8 (74.0/91.6)	90.5 (77.9/102)	83 (72/98)	<0.001
Altura	164 (160/169)	164 (161/170)	166 (159/173)	163 (158-168)	0.01
Ganancia de peso	9.8 (5.5/12.3)	6.9 (4.4/10.7)	10.3 (7.0/14.0)	7 (3/10.7)	<0.001
IMC	30.4 (6.3)	31.0 (5.1)	32.6 (4.9)	32.3 (6.7)	<0.001
Raza blanca	38 (66.7)	30 (46.2)	17 (56.7)	27 (55.1)	0.002
Paridad	31 (54.4)	37 (56.9)	16 (53.3)	33 (67.4)	0.162
Tabaquismo	1 (1.8)	1 (1.5)	1 (3.3)	1 (2.04)	0.832
Parto por cesárea	39.4 (39.0/40.1)	39.1 (38.4/39.9)	38.4 (37.4/39.0)	39.1 (38.0/39.7)	<0.001
HBA1c (%)	5.5 (5.0/5.8)	5.45(5.3-6)	6.1(5.7-6.4)	5.7 (5.4-6)	<0.001
Presión arterial sistólica	119 (10.7)	119 (9.97)	121 (10.5)	120 (11.4)	0.278
Presión arterial diastólica	75.5 (6.8)	74.8 (7.65)	74.2 (9.3)	73.6 (7.29)	0.01
Presión arterial media	89.9 (7.4)	89.2 (8.36)	89.7 (8.75)	89.1 (8.23)	0.017
Frecuencia cardíaca	77 (70/90)	86 (74/94)	83 (73/90)	86 (80/93)	0.02
Resistencias periféricas	1409 (1239/1712)	1365 (1126/1604)	1234 (1024/1689)	1397 (1262/1572)	<0.001
Gasto cardíaco	5.04 (4.39/5.75)	5.41 (4.58/6.42)	5.61 (4.82/7.07)	5.08 (4.50/5.99)	0.002

Tabla complementaria 2. Diferencias en parámetros CV maternos de acuerdo al tratamiento en el grupo de DMG.

Variables	Dieta (54)	Metformina (52)	Insulina (17)	Metformina + Insulina (38)	p-value
E/A	1.33 (1.08/1.67)	1.26 (1.10/1.48)	1.38 (1.21/1.58)	1.25 (1.14/1.44)	0.06
E/e'	6.42 (5.46/7.68)	6.49 (4.86/7.46)	6.87 (5.09/8.05)	6.41 (5.22/8.16)	<0.001
A'	8.28 (7.13/9.40)	8.12 (7.0/9.45)	8.12 (7.2/9.2)	8.72 (7.92/9.60)	0.029
E'	11.8 (10.7/13.6)	11.6 (10.1/13.7)	11.7 (9.9/12.5)	11.6 (10.0/13.2)	<0.001
Tiempo de relajación isovolumétrica	75 (58/88)	73.5 (58/89)	83 (67/94)	69 (56/86)	0.033
Volumen de AI por superficie de masa corporal	18.9 (14.6/22.7)	18.1 (14.7/23.7)	19.1 (15.9/25.1)	19.2 (15.7/22.9)	0.179
Masa de ventrículo izquierdo	118 (103/136)	128 (107/142)	128 (115/144)	132 (101/144)	0.001
GLS VI	-20.8 (-22.2/-19.5)	-20.9 (-22.3/-18.9)	-22.3 (-23.0/-20.0)	-21.3 (-22.5/-19.1)	0.219
Fracción de eyección (%)	58 (53.3/62.6)	60.5 (55.4/63.0)	60.6 (54.2/63.3)	59.8(53.8/64.6)	0.607
Índice de performance miocárdico	0.52 (0.44/0.59)	0.54 (0.45/0.60)	0.54 (0.43/0.63)	0.48(0.41/0.63)	0.603
S'	9.38 (8.42/10.1)	9.40 (8.37/10.70)	9.32 (8.6/11.1)	9.85(8.8/11.4)	0.036

Tabla complementaria 3. Diferencias en el peso fetal y parámetros CV fetales de acuerdo al tratamiento en el grupo de DMG.

Variables	Dieta	Metformina	Insulina	Metformina + Insulina	p-value
Peso fetal estimado z-score	0.66 (0.97)	0.31 (1.17)	0.86 (1.28)	0.81 (1.25)	0.034
Peso de nacimiento z-score	0.33 (1.38)	-0.30 (1.06)	0.39 (1.23)	0.03 (1.34)	0.718
Frecuencia cardíaca	141 (134/149)	138 (135/146)	139 (133/149)	139 (132/148)	0.971
E/A	0.81 (0.74/0.91)	0.84 (0.76/0.96)	0.86 (0.84/0.97)	0.82 (0.70/0.9)	0.264
E/e'	9.22 (7.99/11.2)	9.75 (7.56/11.01)	8.23 (7.76/10.70)	9.43 (7.38/12.4)	0.873
Tiempo de relajación <u>isovolumétrica</u>	0.05 (0.05/0.06)	0.05 (0.04/0.06)	0.05 (0.05/0.06)	0.06 (0.05/0.06)	0.437
Tiempo de contracción <u>isovolumétrica</u>	0.04(0.03/0.05)	0.04 (0.03/0.05)	0.04 (0.04/0.046)	0.04 (0.04/0.05)	0.652
Índice de performance miocárdico	0.62 (0.52/0.67)	0.56 (0.49/0.64)	0.60 (0.52/0.62)	0.64 (0.55/0.71)	0.244
TAPSE	7.40 (6.80/8.30)	7.6 (6.7/8.5)	8.1 (6.6/8.8)	7.5 (6.3-8.4)	0.626
GLS VD	-16.6 (-19.0/-15.1)	-16.5 (-18.7/-15.9)	-15.8 (-18.2/-14.4)	-16.9 (-19.3/-15.3)	<0.001
GLS VI	-18.9 (-22.6/-17.3)	-18.8 (-21.8/-16.8)	-20.1 (-21.2/-16.7)	-20.4 (-21.1/-17.8)	0.058
Índice de esfericidad VD	0.63 (0.61/0.68)	0.64 (0.56/0.73)	0.63 (0.56/0.69)	0.61 (0.58/0.66)	<0.001
Índice de esfericidad VI	0.53 (0.47/0.61)	0.54 (0.50/0.62)	0.50 (0.46/0.54)	0.53 (0.48/0.59)	0.067

1. Profesora asistente en Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria UCTH- Facultad de Ciencias Médicas. UNC. Córdoba Capital, Argentina.

Research Fellow en Harris Birthright Research Centre, The Fetal Medicine Foundation, King's College Hospital, Londres, UK.

2. Profesor consulto en Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria UCTH – Facultad de Ciencias Médicas. UNC. Córdoba Capital, Argentina.

3. Profesor Titular I Cátedra de Obstetricia en Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria UCTH – Facultad de Ciencias Médicas. UNC. Córdoba Capital, Argentina.

4. Médica Staff del Departamento de Cardiología Fetal en Harris Birthright Research Centre, The Fetal Medicine Foundation, King's College Hospital, Londres, UK.

5. Jefe de Medicina Fetal de Harris Birthright Research Centre, The Fetal Medicine Foundation, King's College Hospital, Londres, UK.

6. Jefa del Departamento de Endocrinología y Diabetes en Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria UCTH – Facultad de Ciencias Médicas. UNC. Córdoba Capital, Argentina.

Nueva alternativa para los síntomas vasomotores. Paroxetina Mesilato 7,5 mg.

TRABAJO PRESENTADO A PREMIO COMO
MEJOR TRABAJO LIBRE DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Autores:

Ñañez Mónica; Nigro Alejandra; Quaranta Evangelina; Valfré Roberto; Rosato Otilio.¹

Resumen

Objetivos

Determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento de los SVM con Paroxetina mesilato 7,5 mg en pacientes climatéricas con SVM moderados a severos a 12 semanas de tratamiento.

Material y Métodos

Estudio estadístico prospectivo descriptivo. Se incluyeron 98 pacientes con SVM moderados a severos desde junio del 2018 a junio del 2019. Se evaluaron la frecuencia diaria de los SVM y de los despertares nocturnos a las 12 semanas de tratamiento con Paroxetina mesilato 7,5 mg, una vez al día a la hora de acostarse. Los datos utilizados fueron obtenidos de los diarios realizados por las pacientes. Los resultados fueron evaluados mediante T-Test de Muestras Apareadas o T-Student.

Resultados

El promedio semanal de sofocos en la semana 12 de tratamiento con Paroxetina mesilato 7,5 mg es significativamente menor a lo registrado en las pacientes antes del tratamiento. Se registra un 94% menos ocurrencia de sofocos en presencia de tratamiento. La edad media de las pacientes fue de 50.6 años. De las 98 pacientes, 3 (3.06%) interrumpieron el tratamiento. Los datos fueron analizados con T-Test de Muestras Apareadas o T-Student indicando con un 95% de confianza que las medias de las muestras son significativamente diferentes, ya que el Valor P obtenido es menor a 0,05.

Conclusiones

El tratamiento con Paroxetina mesilato 7,5 mg es eficaz, seguro y bien tolerado para tratar los SVM del climaterio, como alternativa en aquellas pacientes que no pueden o no desean recibir Terapia Hormonal.

Introducción

El climaterio en la mujer se inicia a los 35 años, momento en el que comienza la declinación gradual y progresiva de la función ovárica. Es un proceso natural donde aumenta la incidencia y prevalencia de patologías metabólicas, oncológicas y endocrinológicas.

Las pacientes en esta época de la vida presentan distintos tipos de síntomas: sofocos, angustia, depresión, irritabilidad, insomnio, labilidad emocional, disminución del poder de

concentración, llanto fácil, disminución de la libido. Pero, sin duda, son los síntomas vasomotores (SVM), los más característicos de esta etapa. Estos síntomas además se acompañan de sudoración diurna y/o nocturna e insomnio que traen aparejados numerosos cambios metabólicos que se vinculan con infarto, ACV y resistencia a la insulina.

Los SVM son la principal indicación de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM) y sus beneficios superan ampliamente los riesgos en mujeres sanas y dentro de la ventana de oportunidad, es decir dentro de los 10 años de la última menstruación. Si bien la THM sigue siendo el tratamiento de referencia porque es efectiva, hay un grupo de mujeres que tienen contraindicaciones, otras que la rechazan y otro grupo que ya pasó la ventana de oportunidad y presentan síntomas (ya que en ciertas mujeres pueden perdurar hasta 15 años).

Una serie de estudios (1)(2) demostraron que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (paroxetina mesilato, fluoxetina y sertralina), son realmente eficaces para la disminución de los SVM y representan una opción no hormonal para el tratamiento de estos síntomas.

El tratamiento con Paroxetina mesilato 7,5 mg es la primera terapia no hormonal aprobada por la ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FDA) para el tratamiento de los SVM moderados a graves del climaterio.

La presentación de Paroxetina mesilato, en la dosis más pequeña, en cápsulas de 7.5 mg, está recomendada por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) como la terapia no hormonal con nivel 1 de evidencia científica.

En la causa de los SVM participan una serie de neurotransmisores: la serotonina y la noradrenalina, que regulan la homeostasis térmica del hipotálamo.

En el climaterio, al disminuir los estrógenos, hay una inestabilidad de la concentración de estos neurotransmisores y se altera la termorregulación, que se convertiría en la responsable de los sofocos.

Cuando disminuyen los estrógenos, también se reducen los niveles circulantes de serotonina (hay una sobreexpresión de los receptores hipotalámicos de serotonina). Esto contribuye al estrechamiento de la zona termoneutral en el hipotálamo, lo que conlleva a una reacción autonómica que enfría el cuerpo por sudoración y vasodilatación periférica.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento a 12 semanas de los SVM con Paroxetina mesilato 7,5 mg en pacientes climatéricas que consultaron al Departamento de Climaterio del Servicio de Ginecología del HUMN de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC)

Objetivos Específicos

Determinar la evolución de la frecuencia de los sofocos diurnos y/o nocturnos a 12 semanas.

Constatar la presencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE)

Material y Métodos

Estudio estadístico, descriptivo y prospectivo.

Se incluyeron 98 pacientes con SVM moderados a severos desde junio del 2018 a junio del 2019. Se evaluaron la frecuencia diaria de los SVM y de los despertares nocturnos a las 12 semanas de tratamiento con Paroxetina mesilato 7,5 mg, una vez al día a la hora de acostarse. Los datos utilizados fueron obtenidos de los diarios realizados por las pacientes.

Los resultados fueron evaluados mediante T-Test de Muestras Apareadas o T-Student.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Capacitación y Docencia y del Comité de Ética del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Criterios de Inclusión:

Pacientes climatéricas mayores de 35 años con SVM moderados a severos (más de 5 sofocos/día) durante junio de 2018 a junio de 2019.

Criterios de Exclusión:

Pacientes medicadas con fármacos psicotrópicos, incluidos todos los sedantes e hipnóticos. Pacientes en tratamiento con Terapia Hormonal de la Menopausia. Pacientes con hipertensión no tratada. Pacientes con deterioro de la función hepática o renal. Pacientes con enfermedad cardíaca inestable. Embarazo. Pacientes con historial de conductas autodestructivas. Pacientes con antecedentes de diagnóstico clínico o tratamiento de depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico (incluidos el abuso de sustancias o trastornos del alcohol) y cualquier otra afección médica en curso. Pacientes en tratamiento con Tamoxifeno.

Los datos utilizados se obtuvieron de las planillas/diarios que completaron las pacientes.

Se evaluó la frecuencia diaria de los sofocos y de los despertares nocturnos a las 0 y 12 semanas de tratamiento. Las pacientes participantes del estudio, firmaron un formulario de consentimiento informado por escrito en formato papel .

Después del período de selección inicial, las participantes que cumplieron con los criterios de elegibilidad para SVM moderados o severos, entraron en un período de seguimiento de 7 días, durante el cual se registró el número de los sofocos en los diarios. El día 8, comenzó el tratamiento con Paroxetina 7,5 mg, una vez al día, 1 hora antes de acostarse, que continuó por 12 semanas o hasta la interrupción temprana.

Durante el período de tratamiento, las participantes debieron regresar a control para la evaluación los días 14 y 28. También debieron acudir el día 85 (12 semanas).

El total de sofocos moderados a severos diarios al inicio del estudio para cada participante se calculó mediante un método estándar de la siguiente manera: $(x \text{ en el día } 1 + x \text{ en el día } 2 + \dots + x \text{ en el día } 7) / 7$, donde x es el número de sofocos moderados y graves, y n es el número de días en el período inicial. Este número se utilizó para todos los análisis que requirieron un recuento de sofocos de referencia.

Las evaluaciones de seguridad incluyeron los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) Los TEAE son eventos indeseables que no se presentan antes del tratamiento médico, o un evento ya presente que empeora en intensidad o frecuencia después del tratamiento. Un evento adverso puede o no estar asociado con el medicamento bajo investigación, pero debe documentarse porque ocurrió durante el período de prueba.

Resultados

El promedio semanal de sofocos en la semana 12 de tratamiento con Paroxetina 7,5 mg es significativamente menor a lo registrado en las pacientes antes del tratamiento. Se registra un 94% menos ocurrencia de sofocos en presencia de tratamiento.

Se relevaron datos del efecto de la paroxetina sobre la ocurrencia del promedio semanal de sofocos de 98 mujeres con un promedio de edad de 50,61 años. En tres casos (3.06%) se registraron efectos adversos como gastritis (un caso) y efecto rebote (dos casos), por lo cual se suspendió el tratamiento a esas pacientes.

El análisis estadístico se realizó sobre el conjunto de los 95 datos restantes, los cuales corresponden a mujeres que realizaron el tratamiento completo. Dado que el conjunto de mujeres es el mismo antes y después del tratamiento, se llevó a cabo la prueba de diferencia de medias para muestras apareadas T-Student. La hipótesis nula de esta prueba establece que las medias de ambas distribuciones son iguales, mientras que la hipótesis alternativa establece que las medias son significativamente diferentes. Se obtuvo un valor de significancia $p < 0.001$. El resultado indica que se puede rechazar la hipótesis nula con el 99 % de confianza, es decir que la media de ocurrencia promedio de sofocos semanal después del tratamiento de paroxetina es significativamente menor a la registrada en las pacientes antes de iniciado el tratamiento.

Como se observa en la Tabla 1, la media antes y después del tratamiento con Paroxetina es 6.1 y 0.4 respectivamente, es decir que se registra en promedio un 94 % menos ocurrencia de sofocos en presencia del tratamiento.

En la Tabla 1: datos estadísticos descriptivos para el promedio semanal de sofocos diarios informados por 95 pacientes antes y después del tratamiento con Paroxetina 7,5 mg.

Tabla 1

	Mínimo	Media	Máximo	Desviación Estándar	Número de casos
Antes	5,1	6,1	7,4	0,5	95
Semana12	0	0,4	5,4	0,9	95

Gráfico 1 Promedio semanal de sofocos antes del tratamiento.

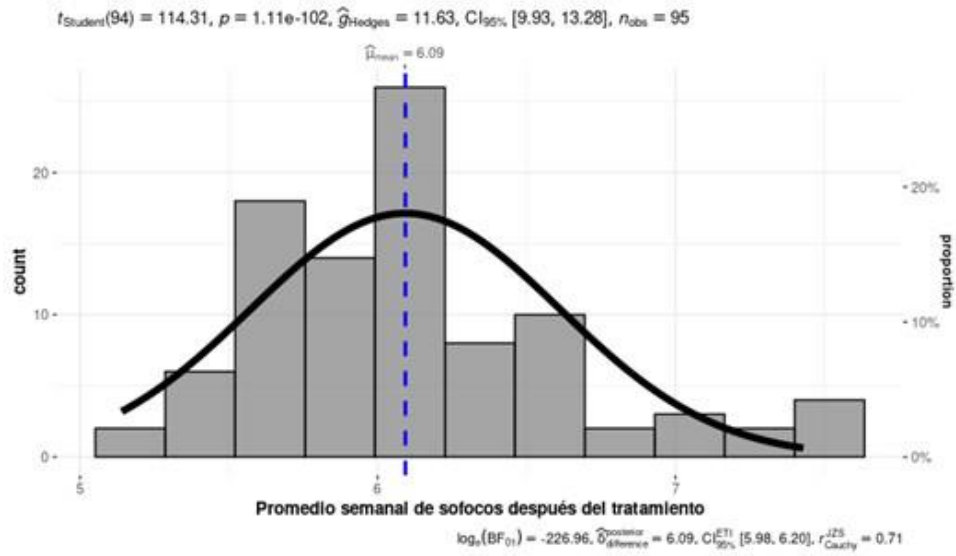


Gráfico 2 Promedio semanal de sofocos a las 12 semanas de tratamiento.

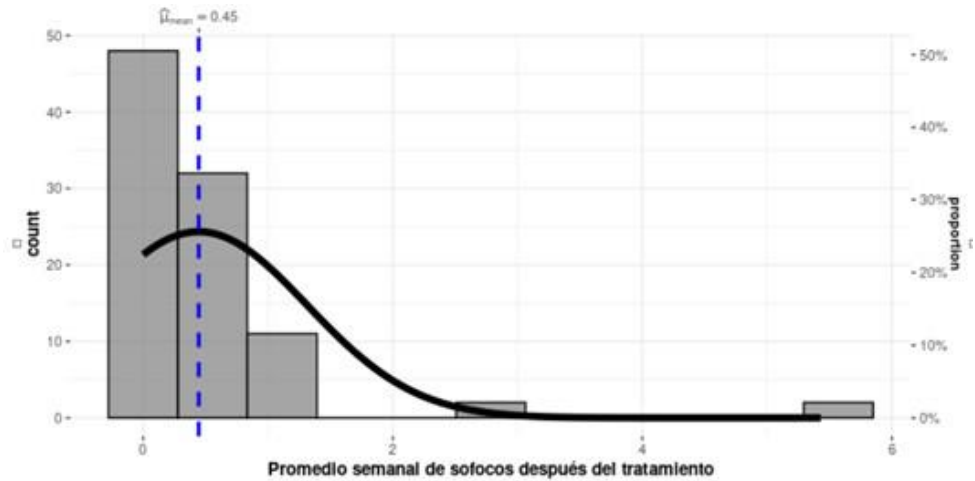
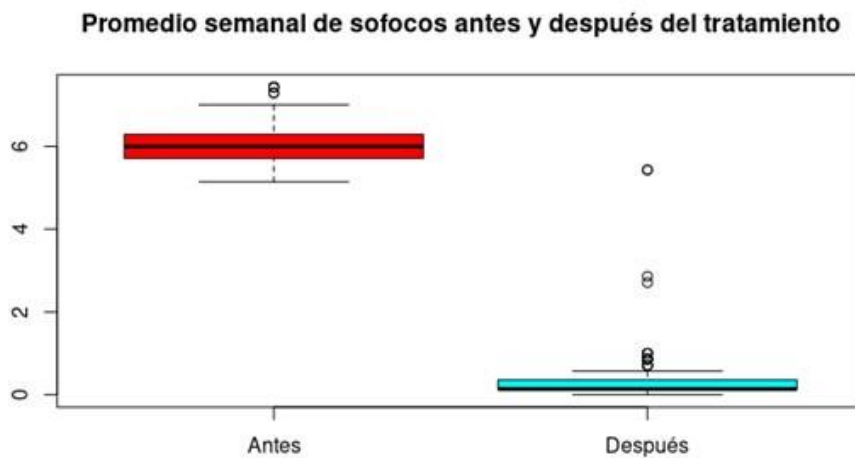


Diagrama de Cajas o Box Plot



Discusión

Se ha demostrado en dos estudios pivotaes (1), que el tratamiento con Paroxetina 7,5 mg, un agente no hormonal, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (IRSS) desarrollado específicamente para el tratamiento del SVM de moderado a grave, es eficaz para reducir los síntomas. En ambos estudios, la administración de Paroxetina de 7,5 mg redujo la frecuencia y la gravedad del SVM moderado a grave en comparación con el placebo. La reducción observada en la frecuencia de SVM moderado a grave entre las participantes tratadas con Paroxetina 7,5 mg siguió siendo estadísticamente significativa en comparación con el placebo en todos los estudios; en el estudio de 24 semanas, la proporción de pacientes que respondieron (definida como una reducción de $\geq 50\%$ con respecto al valor inicial) fue significativamente mayor en el grupo de Paroxetina de 7,5 mg que en el brazo de placebo, lo que demuestra la persistencia del beneficio del tratamiento con Paroxetina de 7,5 mg hasta 24 semanas.

Después de la publicación de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) en 2002, los médicos se mostraron reacios a prescribir THM para pacientes sintomáticas, y muchas mujeres suspendieron u optaron por no iniciar la THM debido a preocupaciones de riesgo (1). Las prescripciones de TH (Terapia Hormonal) disminuyeron rápidamente en un 44% entre 2001 y 2003. La Encuesta Nacional de examen de salud y nutrición (1999-2010) informó una disminución continua en el uso de TH al nivel actual del 4.7% en una amplia gama de subgrupos participantes. Está claro que muchas mujeres con síntomas no consultan, y otras que desean tratamiento, prefieren no realizar el tratamiento con TH.

Las terapias complementarias y alternativas a menudo se usan para autocontrolar los síntomas, pero ninguna ha mostrado un beneficio. Anteriormente, no se aprobaron tratamientos no hormonales para el tratamiento de SVM de la menopausia y, por lo tanto, los médicos pueden haber prescrito medicamentos antidepresivos fuera de una indicación formal. Sin embargo, la tolerancia puede ser un problema si las dosis comúnmente utilizadas son para trastornos psiquiátricos(1).

El mecanismo de acción para la mejoría de los SVM con los IRSS es complejo y probablemente difiere de los mecanismos involucrados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Dos subtipos de receptores 5-HT, 5-HT_{1a} y 5-HT_{2a}, se han asociado con la termorregulación en mamíferos y parecen tener efectos reguladores opuestos; un equilibrio entre los dos probablemente mantiene la temperatura de la homeostasis. Las dosis más altas de IRSS utilizadas para tratar la depresión mayor, la ansiedad y otras indicaciones pueden ser innecesarias para tratar el SVM de la menopausia. (1)

El uso actual no indicado en la etiqueta de estos medicamentos para el SVM no está respaldado por datos de seguridad y eficacia de ensayos adecuados y bien controlados. Hasta que haya más datos disponibles, sólo los agentes probados específicamente en estudios controlados aleatorios en dosis y formulaciones para mujeres con SVM debido a la menopausia deben considerarse tratamientos seguros y efectivos para la mejoría de los síntomas.

En nuestro análisis a 12 semanas de evolución de síntomas, de eficacia y seguridad con dosis de 7,5 mg de Paroxetina mesilato, reafirmamos los conceptos vertidos por los 2 estudios pivotaes referenciados por Simon y colaboradores.

Conclusión

El tratamiento con Paroxetina mesilato 7,5 mg es eficaz, seguro y bien tolerado para tratar los SVM del climaterio, como alternativa en aquellas pacientes que no pueden o no desean recibir Terapia Hormonal.

Bibliografía

- 1.Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S, Lippman J. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause*. 2013 Oct;20(10):1027-35. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a66aa7.
- 2.Wei D, Chen Y, Wu , Wu Q, Yao L, Wang Q, Wang XQ, Yang KH. Effect and safety of paroxetine for vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis.*BJOG*. 2016 Oct;123(11):1735-43. doi: 10.1111/1471-0528.13951. Epub 2016 Apr 7.
- 3.Pinkerton JV1, Joffe H, Kazempour K, Mekonnen H, Bhaskar S, Lippman J. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause.*Menopause*. 2015 Jan;22(1):50-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000311.
- 4.Guidozzi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric* 2013; 16: 214-219. [PubMed]
5. Blumel JE, Cano A, Mezones-Holguin E, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 2012; 72: 359- 366. [PubMed].
- 5.Tom SE, Kuh D, Guralnik JM, Mishra GD. Self-reported sleep difficulty during the menopausal transition: results from a prospective cohort study. *Menopause* 2010; 17: 1128- 1135. [PMC free article] [PubMed].
- 6.Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas* 2011; 68: 224- 232. [PubMed].
- 7.Szeliga A., Czyzyk A., Podfigurna A., Genazzani A.R, Genazzani A.D, Meczekalski B. The role of Kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potencial therapeutic applications. *Gynecological Endocrinology* 2018; published online 13 june 2018.

1. Departamento de Climaterio. Servicio y II Cátedra de Ginecología. Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (HUMN) Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

Complicaciones obstétricas en pacientes con diagnóstico de Obesidad en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá en el periodo comprendido del 2017 al 2018.

TRABAJO PRESENTADO A PREMIO COMO
MEJOR TRABAJO LIBRE DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Autores:

Agustín Rubino, Victoria Torres, Marcela Guariniello.¹

Resumen

En esta oportunidad se realizó un estudio observacional descriptivo comparativo, de corte transversal, realizado en el periodo comprendido desde 2017 al 2018. Se analizaron pacientes embarazadas con diagnóstico de Obesidad que tuvieron complicaciones obstétricas (trastornos hipertensivos, diabetes, macrosomía, distocias, fracasos en la inducción, hemorragias postparto, infecciones puerperales, etc.). Estas fueron comparadas con pacientes no obesas utilizándose como base de datos el Sistema Informático Perinatal (S.I.P) del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS).

El SIP toma como variable obesidad que la define como IMC mayor a 30 en la primera consulta prenatal (sin tener en cuenta el trimestre que se hace el diagnóstico del mismo)

El número total de nacimientos en el HMIRS en el periodo comprendido de 2017 al 2018 fue de 10.464 nacimientos, 6.907 fueron los datos válidos arrojados por el SIP, de los cuales, 1.254 fueron obesas con un porcentaje de 18.1% y 5.653 fueron no obesas representando 81.8 %.

Entre las complicaciones obstétricas analizadas en profundidad se encuentran la hipertensión gestacional (HIE), diabetes gestacional (DBT), macrosomía fetal y finalización por cesárea.

Con respecto a HIE nos dio que en el 2017 hubo 15.5% (OR: 3.6) de obesas con HIE y en el 2018 aumentó a 16.6% (OR: 2.7). En comparación con la población no obesa el porcentaje de HIE fue en el 2017 5.3% y en el 2018 de 7%. La obesidad nos da un riesgo entre dos y tres veces más de padecer HIE que una paciente sin obesidad.

En diabetes los datos en el 2017 fueron de 13.7% (OR: 3.7) y en el 2018 12.5 % (OR: 2.8). En las no obesas las diabéticas fueron en el 2017 de 4.10% y en el 2018, 6%. Es decir existe un riesgo mayor, entre tres y dos veces más.

El porcentaje de los recién nacidos con diagnóstico de macrosomía en obesas en el 2017 fue de 19.2% (OR: 1.5) y en el 2018, 20.5% (OR: 2.25). En la población no obesa los macrosómicos en el 2017, 11.4% y 2018, 10%. O sea que la obesidad da un riesgo aumentado dos veces mayor que una paciente no obesa.

La finalización por cesárea en las obesas en el 2017 fue de un 50.6% (OR: 2.4) y en el 2018 fue de 49.9%. En las no obesas la finalización por cesárea fue en el 2017 de 33.7% y 36% en el 2018.

Como conclusión, frente a los resultados obtenidos a través del SIP, es notorio observar, el número significativo de obesas en la población de dicho hospital, siendo el mismo equiparable a la prevalencia global de obesidad en el embarazo. No obstante ese número podría ser mayor, debido a un gran faltante en la base de datos SIP, subestimando el número real de obesas de nuestra población.

Por otro lado, con los datos obtenidos en relación a las complicaciones obstétricas, se puede observar la drástica asociación de la obesidad con cada uno de ellos. Pudiendo destacar como la obesidad es un gran factor de riesgo que predisponen a patologías del embarazo y puerperio como la HIE, la DBT gestacional e incluso su gran influencia a la vía de finalización por cesárea, aumentando así la comorbilidad de la paciente a corto y largo plazo.

Introducción

En 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la obesidad una "pandemia mundial", con un aumento dramático y constante en los últimos años.¹ Pero en términos estrictos implica un brote generalizado temporal de un gran incremento de la frecuencia y la gravedad. Desafortunadamente, la obesidad en términos más correctos es endémica: un trastorno que está presente con regularidad.²

La prevalencia de la obesidad se ha casi triplicado entre 1975 y 2016. Esta ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren, como mínimo, 2,8 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Durante un tiempo, la obesidad fue considerada un problema de países con ingresos altos, pero esta como el sobrepeso están en aumento en los países con ingresos bajos y medios.³

El 61,6% de los argentinos tiene exceso de peso, en una proporción de 36,2% de personas con sobrepeso y 25,4% con obesidad, según datos de la 4^o Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) realizada por la Secretaría de Gobierno de Salud y el INDEC. Se registró obesidad en un cuarto de la población. Aproximadamente 4 de cada 10 personas registraron exceso de peso y 2 de cada 10, obesidad.^{4,5}

Esta patología a modo general es de origen multifactorial lo cual implica aspectos genéticos, ambientales y estilos de vida que lleva a aumentar el riesgo de múltiples complicaciones entre las más importantes diabetes e hipertensión. El embarazo no queda exento de esta enfermedad. La obesidad en el embarazo puede llegar a considerarla como un conflicto para la salud pública, pues incrementa los riesgos obstétricos y neonatales.

Este aumento de la incidencia de la obesidad en la población general, no quedan fuera las mujeres en edad reproductiva.

La obesidad que complica el embarazo también ha aumentado junto con la prevalencia global de la obesidad.² Esta oscila de 8,1% a 20% en función de la cohorte estudiada en diferentes países.¹

La malnutrición durante la gestación, tanto en defecto como en exceso de nutrientes, determina un perfil metabólico alterado en el recién nacido que de no ser modificado en los

primeros años de vida, aumentará las posibilidades de que este niño desarrolle un Síndrome Metabólico en la vida adulta. (HTA, DBT II, Dislipemia, etc.).⁶ El estado nutricional materno puede alterar el genoma fetal y determinar complicaciones en la vida extrauterina (epigenética)⁷

Se ha estimado que una cuarta parte de las complicaciones del embarazo (p. Ej., Hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro) son atribuibles al sobrepeso u obesidad materna, y casi un tercio de los bebés son macrosómicos.⁸

Objetivo

Describir y analizar las distintas complicaciones obstétricas, ya sea en el periodo prenatal, durante el nacimiento y postparto (trastornos hipertensivos, diabetes, macrosomía, distocias, fracasos en la inducción, hemorragias postparto, infecciones puerperales) de las pacientes con diagnóstico de Obesidad en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá durante el periodo comprendido 2017 al 2018.

Materiales y métodos

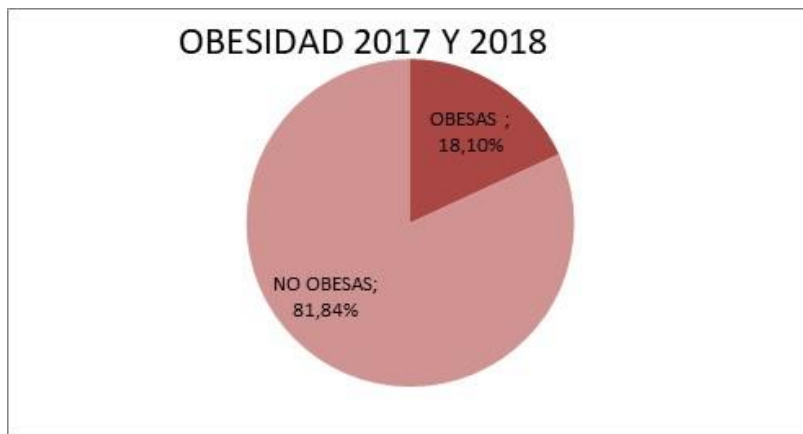
Estudio observacional descriptivo, de corte transversal, realizado en el periodo comprendido desde 2017 al 2018. Se analizaron N: 1.254 casos de pacientes embarazadas con diagnóstico de Obesidad (IMC>30) que tuvieron complicaciones obstétricas (trastornos hipertensivos, diabetes, macrosomía, distocias, fracasos en la inducción, hemorragias postparto, infecciones puerperales) comparándolas con las no obesas (N:5.653), a través del Sistema de Informático Perinatal (S.I.P) del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS).

Resultados:

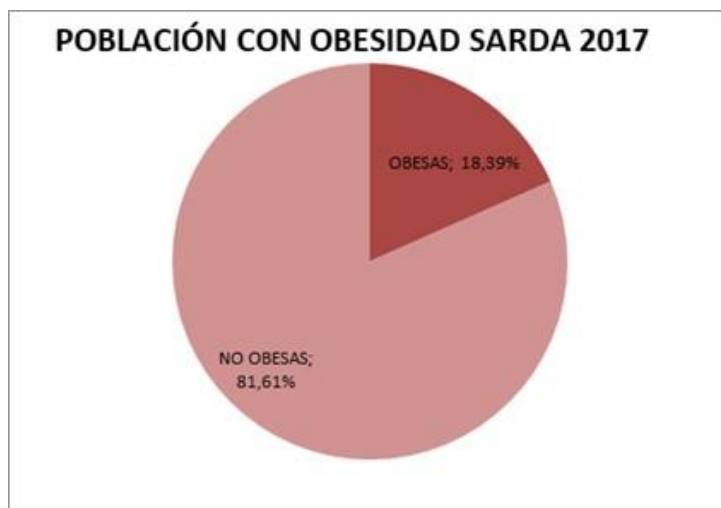
Se define obesidad materna como IMC mayor a 30 en la primera consulta prenatal. Tenemos que tener en cuenta que en nuestra maternidad la primera consulta no siempre se realiza en el primer trimestre de gestación y además puede existir el sesgo de información ya que hay faltante de los mismos.

Los resultados obtenidos fueron que del número total de nacimientos en el HMIRS en el periodo comprendido de 2017 al 2018 fue de 10.464 nacimientos de los cuales en la base SIP tiene datos válidos 6907 nacimientos. De estos 6.907, 1.254 fueron obesas con un porcentaje de 18.1% y 5653 pacientes fueron no obesas es decir un 81.8 %

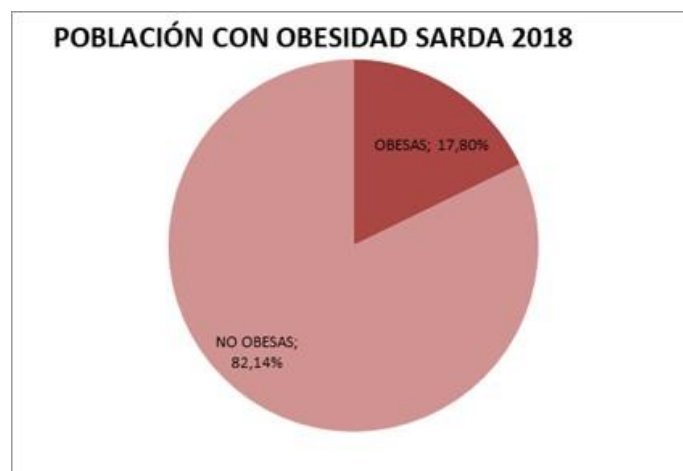
Porcentaje de obesidad HMIRS (2017-2018): Población no obesas 81,84% y población obesa 18,10%



Porcentaje de obesidad HMIRS año 2017. Población no obesas: 81,61% Población obesa 18,39%

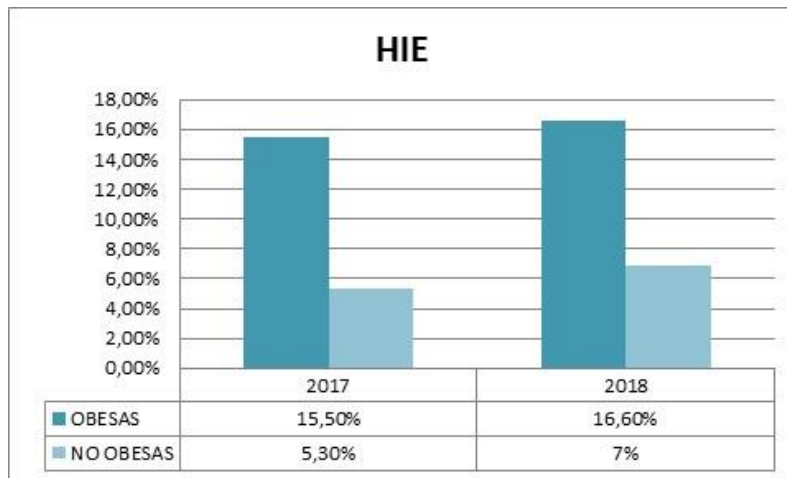


Porcentaje de obesidad HMIRS año 2018. Población no obesas: 82,14% Población obesa 17,8%

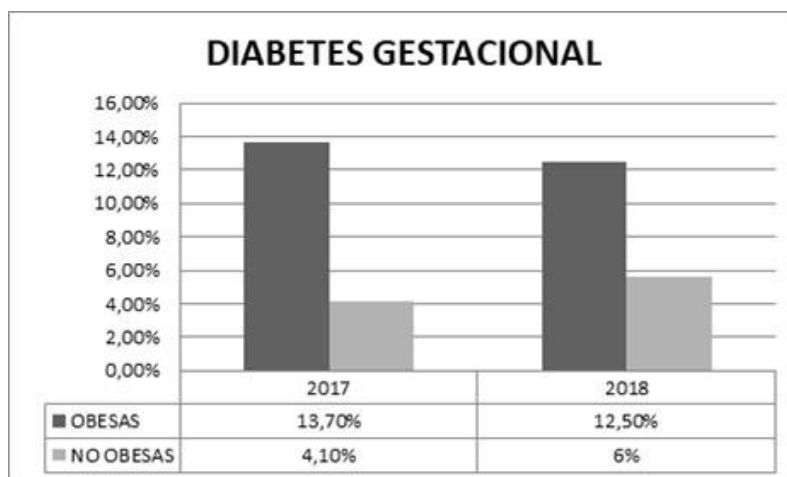


Dentro de las diferentes complicaciones obstétricas relacionadas con la obesidad tomamos como variables más relevantes a la HIE, diabetes gestacional, la macrosomía fetal y la finalización por cesárea.

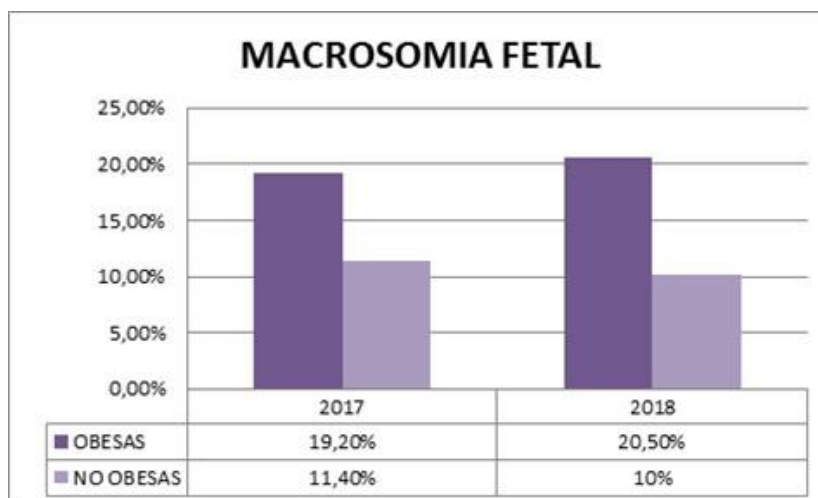
Hipertensión gestacional año 2017 y 2018 HMIRS:



Diabetes gestacional año 2017 y 2018 HMIRS:



Macrosomía fetal año 2017 y 2018 HMIRS:

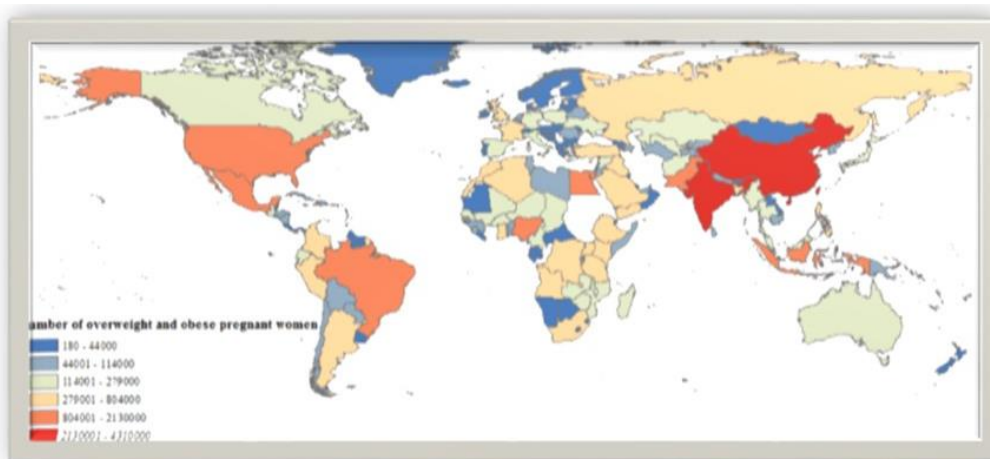


Finalización por cesárea en año 2017 y 2018 HMIRS:



Discusión

Como ya se mencionó antes, En 2005 la Organización Mundial de la Salud (WHO) declaró a la obesidad una "pandemia mundial", con un aumento dramático y constante en los últimos años, con el consiguiente incremento de patologías asociadas: hipertensión, diabetes tipo 2, infertilidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer (colon, mama, útero). El embarazo no es una situación excepcional que pueda escapar de esta problemática. Se estima que existían 14,6 millones de mujeres obesas en el mundo en el 2014. *"Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model"*.



Cabe destacar que la prevalencia en mujeres de edad reproductiva sigue en aumento dando como consecuencia el aumento de la prevalencia de sobrepeso/obesidad en mujeres gestantes. La obesidad reduce la fertilidad y aumenta el tiempo necesario para concebir, y las comorbilidades relacionadas con la obesidad (como la diabetes tipo 2 y la hipertensión crónica) aumentan el riesgo de resultados adversos para la madre y el niño si la mujer queda embarazada.

Adicionalmente en *"Encuesta Antropométrica a Mujeres Embarazadas Ciudad de Buenos Aires - 2015"* cuyo análisis fue conocer la situación nutricional de las mujeres embarazadas que

asisten a los efectores públicos del primer nivel de atención de la Ciudad de Buenos Aires se vio que en relación al IMC previo al embarazo en el total de la población encuestada, la mediana es de 24,2kg/m². Con esto se demuestra que alrededor del 50% de la muestra se encuentra con exceso de peso o cerca de estarlo antes del embarazo.

En un trabajo Argentino “índice de masa corporal preconcepcional en 1 079 171 mujeres atendidas en hospitales públicos en las 24 provincias argentinas” el sobrepeso y obesidad presentaron prevalencias de 24,4% y 14,7%, respectivamente, con variaciones regionales. Se encontró un aumento sostenido de la obesidad, del 12,2% en 2012 al 17,5% en 2017. El sobrepeso y la obesidad mostraron diferencias estadísticamente significativas entre algunas provincias (observables con IC95% de la media no coincidentes). Hubo una clara diferencia entre el grupo con menor pre-valencia de sobrepeso (Misiones, Entre Ríos, San Luis y Formosa) y el de mayor (Neuquén, Chubut, Santa Cruz y Ciudad Autónoma de Buenos Aires [CABA])²

Diabetes gestacional:

La diabetes mellitus (DM) constituye una alteración metabólica de alta prevalencia, que se relaciona fuertemente a la vida sedentaria y a una dieta occidental. La prevalencia en nuestro medio (Argentina) de esta patología se encuentra entre el 4 y el 10 %¹

Estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y proyecciones, indican que los niveles crecientes de obesidad a nivel mundial conducirán a un incremento desmesurado en la prevalencia de diabetes Mellitus tipo 2. La epidemia se cuadruplicará en países en desarrollo y la morbilidad y mortalidad aumentaría 6 veces.²

El IMC materno antes del embarazo está directamente asociado con el riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

Cada 1kg/m² de aumento en el IMC la prevalencia de diabetes aumenta un 0.62%⁵

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo con respecto a diabetes gestacional nos dice que en el 2017 hubo un 13.7% de embarazadas obesas con diabetes y en el 2018 un 12.5% de obesas con este diagnóstico comparadas con un porcentaje muy bajo de las pacientes no obesas con diabetes (4.10% y 6% respectivamente). Al sacar el Odds ratio de estas variables nos da un resultado de aproximadamente 3.75 en el 2017 y 2.8 en el 2018 coincidiendo con la bibliografía consultada y afirmando que la obesidad aumenta casi tres veces el riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

Metanálisis de numerosos estudios en los EE. UU publicado en el 2006 los OR de desarrollar DMG fueron 2,14 (IC del 95%: 1,82-2,53), 3,56 (3,05-4,21) y 8,56 (5,07-16,04) entre las mujeres embarazadas con sobrepeso, obesas y severamente obesas, en comparación con las mujeres embarazadas de peso normal, respectivamente.⁶

El incremento del IMC ante el desarrollo de la DMG fue un factor asociado muy alto a partir del IMC ≥ 28 kg/m² (2.86 veces más de riesgo en mujeres diabéticas). Sin embargo, a medida que aumentó el IMC ≥ 33 kg/m², la exposición se elevó hasta OR de 3.72 (IC 95%: 1.96-7.05). En la medida que aumenta el IMC (≥ 35 kg/m²), se incrementa 4.5 veces ($p \geq 0.0001$). La obesidad mórbida (IMC ≥ 39 kg/m²) contribuyó con un 170% de riesgo para la exposición de DMG (OR: 4.33)⁴

En una revisión sistemática de estudios observacionales publicados en los últimos 30 años dió un OR para las mujeres con sobrepeso, moderadamente obesas y con obesidad mórbida fue 1.97 (IC 95% 1.77 a 2.19), 3.01 (IC 95% 2.34 a 3.87) y 5.55 (IC 95% 4.27 a 7.21) respectivamente.

Hipertensión Inducida por el Embarazo:

Los trastornos hipertensivos del embarazo afectan alrededor del 10 % de las embarazadas de todo el mundo. Este grupo de enfermedades y afecciones incluye la preeclampsia y la eclampsia, la hipertensión gestacional y la hipertensión crónica. Se define a la hipertensión inducida por el el embarazo a la presencia de tensión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg en 2 tomas separadas por 6 hs, después de las 20 semanas de gestación y es confirmado si la TA ha retornado a valores normales dentro de las 12 semanas del postparto.

Los estados hipertensivos gestacionales se engloban dentro de lo que se considera una enfermedad multisistémica, una complicación grave que puede manifestarse durante el embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato, siendo una importante causa de mortalidad materna y de morbimortalidad perinatal.

En una revisión sistemática realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 16% de las muertes maternas en los países desarrollados se atribuyeron a trastornos hipertensivos, el 9% en las regiones de África y Asia, y hasta el 25% en América Latina y el Caribe².

Entre los factores de riesgo para presentar HIE se encuentra la obesidad, factor de riesgo ya conocido desde hace tiempo, un estudio que tomó sus datos del "the Collaborative Perinatal Project" (1958–1964) concluyó que la incidencia de trastornos hipertensivos leves y severos del embarazo aumenta con el aumento del IMC³

Por lo que se refiere a los mecanismos fisiopatológicos que enlazan la presencia de "sobrepeso y obesidad con un incremento del riesgo de desarrollar hipertensión arterial gestacional y preeclampsia, estos aún no han sido bien establecidos. Sin embargo, el sobrepeso, la obesidad y los estados hipertensivos del embarazo comparten determinadas características entre las que se incluyen incremento del estrés oxidativo, dislipidemia, aumento de la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, alteración de la función endotelial y un estado proinflamatorio caracterizado, entre otras cuestiones, por una elevación de la proteína C reactiva⁴.

En comparación con las madres con un peso normal, la obesidad materna y la obesidad mórbida se asociaron con una PAS Y PAD más alta del primer trimestre. Se observaron diferencias similares durante el segundo y tercer trimestre. Los riesgos de hipertensión inducida por el embarazo aumentaron entre las madres obesas [OR 4.67 (IC 95%: 3.07–7.09) y madres con obesidad mórbida [OR 11.34 (IC 95%: 6.80–18.86). Por lo que se concluyó que el aumento de peso materno se asoció con el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo. Según el "estudio de la generación R"⁵.

Un estudio de cohorte de 15 años basado en la población que utilizó la base de datos perinatal de Nueva Escocia Atlee comparó los resultados maternos en mujeres obesas y no obesas. En 142.404 embarazos únicos, 10.134 (7.2%) mujeres fueron identificadas como obesas (obesidad moderada 92.3%, obesidad severa 7.7%). La proporción de mujeres en las categorías de obesidad aumentó de 3.2% en 1988 a 10.2% en 2002. Las mujeres

moderadamente obesas tenían un mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo (OR ajustado 2.38, IC 95% 2.24–2.52)⁶

En una revisión sistemática que toma trece estudios de cohortes, que comprenden casi 1.4 millones de mujeres se vio el riesgo de preeclampsia generalmente aumentó en un 0,54% (IC = 0,27–0,80) por cada aumento de 1 kg / m² en el IMC y que generalmente se duplica con cada aumento de 5-7 kg / m² en el índice de masa corporal antes del embarazo. Por lo tanto se observó un aumento constante y lineal en el riesgo de preeclampsia con el aumento del IMC antes del embarazo⁷.

En cuanto a un estudio más local que se basa en datos de diez hospitales públicos que ofrecen atención del embarazo en la ciudad de Buenos Aires y en la provincia de Buenos Aires, para los años 2003–2006, el riesgo de preeclampsia fue mayor entre las mujeres con sobrepeso (OR: 1.55; IC del 95%: 1.30–1.86) y obesas (OR: 3.10; IC del 95%: 2.54–3.78)⁸.

En nuestro trabajo se verifican estos hechos, siendo en el 2017 15,5 % las pacientes obesas que desarrollaron HIE en contraste con 5,3% de las no obesas lo que nos da un OR 3,33. En el 2018 aumentó el porcentaje de diagnóstico de HIE total pero se respeta que en el grupo de pacientes obesas el porcentaje es mayor siendo este de 16,6% y en el caso de las obesas 6,9% (OR 2,56). Se comprueba que nuestra maternidad no es una excepción para la presencia de HIE en pacientes con obesidad.

Macrosomía:

La expresión macrosomía fetal se utiliza para describir a un recién nacido significativamente más grande que el promedio. Se considera un feto macrosómico cuando su peso es mayor a 4000 gramos o 9 libras.

La macrosomía se relaciona con un riesgo aumentado de complicaciones maternas y morbimortalidad fetal. Se asocia con mayor riesgo de complicaciones como traumas maternos y/o fetales como por ejemplo aumenta los riesgos de distocia de hombro, fracturas de clavícula, lesión del plexo braquial y también está asociada con puntajes Apgar bajo, hipoglucemia neonatal y problemas respiratorios aumentando la tasa de ingreso a neonatal en unidad de cuidados intensivos. Por este motivo es importante la detección temprana durante la gestación, así como su correcto manejo y seguimiento para poder evitar resultados perinatales adversos¹.

Los recién nacidos macrosómicos también corren el riesgo de complicaciones a largo plazo, como la obesidad y la resistencia a la insulina²

Los resultados obtenidos en este trabajo, arrojan un porcentaje de macrosómicos en pacientes obesas en el 2017 de 19,20% y en el 2018 20,50% con un OR 1.5 y 2.25 respectivamente. Si comparamos esto con la bibliografía que se menciona a continuación coincide que la obesidad implica un factor de riesgo fundamental en la complicación de la macrosomía fetal.

Un estudio retrospectivo de 9.835 mujeres que dieron a luz, la prevalencia de lactantes grandes para la edad gestacional fue significativamente mayor para las mujeres con sobrepeso y obesas sin diabetes gestacional en comparación con sus contrapartes de peso normal. Entre las mujeres sin DBTg, el 21,6% de los lactantes macrosómicos eran atribuibles al sobrepeso y la obesidad materna, y la combinación de sobrepeso u obesidad y tener DMG

representaba el 23,3% de los lactantes macrosómicos. El sobrepeso y la obesidad previos al embarazo representan una alta proporción de macrosómicos, incluso en ausencia de DBTg³

Un estudio donde se revisaron los registros maternos y neonatales de 12.950 partos de término único, desde enero de 1997 hasta junio de 2001 en Case Western Reserve University School of Medicine, Department of Reproductive Biology, MetroHealth Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Cleveland, Ohio; se compararon los sujetos normales de IMC con las mujeres obesas tenían un riesgo más elevado de parto macrosómico (16.8% vs 10.5%; OR Z 1.72, 95% CI [1.57-1.97]P <.0001) ⁴

En un estudio en el Hospital de Ginecología del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Tijuana, Baja California, México en el 2009, se incluyeron 1.000 mujeres en puerperio inmediato. Las mujeres con sobrepeso previo al embarazo y una ganancia mayor de peso durante el embarazo, presentaron mayor riesgo de evolución anormal del embarazo (RM 2.2 IC 95% 1.1-4.6) y de macrosomía (RM 2.5, IC 95% 1.1-5.6) y las mujeres con obesidad previa al embarazo y con una ganancia de peso durante el mismo mayor a la recomendada tuvieron mayor riesgo de macrosomía (RM 6.6 IC 95% 1.8-23)⁵

Finalización por cesárea:

Se comparó el porcentaje de mujeres obesas y no obesas atendidas en HMIRS en el año 2017 y la vía de finalización por cesárea. Las estadísticas informaron que el 50.6 % de obesas se finalizó por cesárea mientras las pacientes no obesas lo hicieron solo en un 33,7%. En la estadística del 2018 los resultados fueron 49,9 % y 36% respectivamente. Al sacar el Odds Ratio de estas variables nos da un resultado de aproximadamente 2.04 en el 2017 y en el 2018 1.76 con lo cual se puede apreciar que la obesidad incrementa el riesgo de finalización del embarazo por cesárea y que en el 2017 lo hace aumentando este riesgo 2 veces y en el 2018 aumento el riesgo casi dos veces.

En el trabajo *“Sobrepeso y obesidad maternos como factores de riesgo independientes para que el parto finalice en cesárea Maternal: overweight and obesity as independent risk factors for cesarean delivery”* un estudio retrospectivo concluyó que la obesidad materna es una asociación significativa e independiente para la finalización del parto mediante cesárea. De los 18.243 partos registrados, el IMC al inicio de la gestación hubo un 26,1% que presentaba sobrepeso, el 12,4% obesidad y el 58,9% IMC normal. Sin ajustar por variables control, se asociaron a un incremento del riesgo de cesárea: sobrepeso (OR 1,48; IC95% 1,27-1,73); obesidad grado 1 (OR 2,09; IC95% 1,66-2,64); obesidad grado 2 (OR 3,23; IC95% 2,31-4,53); obesidad grado 3 (OR 2,57; IC95% 1,56-4,22)¹.

Otra investigación *“Influencia de la obesidad en la evolución del parto Beatriz Arenas”*, estudio retrospectivo, descriptivo poblacional, con gestantes que dieron a luz durante el año 2012 en el Hospital Universitario Reina Sofía. Los resultados fueron que las gestantes con obesidad mórbida tienen una tasa más elevada de cesáreas que el resto de las gestantes (36,76% vs. 18,49%), p < 0,001, al igual que un mayor porcentaje de inducciones (50,79% vs. 25,81%), p < 0,001.²

Finalmente en un estudio realizado en 1.484 pacientes que tuvieron su parto consecutivo en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá del 15 de setiembre al 15 de diciembre del 2000 se observó que comparando la vía de finalización por cesarea en obesas es 1.6 veces superior a las de las pacientes controles (28,6% vs. 17,5%).³

Los trabajos analizados con anterioridad avalan y demuestran similares resultados comparados con el nuestro.

Conclusión

Sabemos hace años que la obesidad se asocia directamente a complicaciones que impacta tanto en la madre como en el recién nacido, aumentando la morbimortalidad. Estas se presentan desde el inicio del embarazo hasta el periodo del puerperio y pueden repercutir en el recién nacido e inclusive en su vida adulta.

Gracias a los datos obtenidos en este trabajo observamos como el HMIRS no queda exento de esta gran pandemia.

Frente a nuestros resultados obtenidos a través del SIP es notorio observar en primera instancia el número significativo de obesas en la población hospitalaria, llegando casi al límite superior de la prevalencia global de obesidad en el embarazo. Pese a que hay gran faltantes en la base de datos SIP, podemos decir que en nuestra experiencia estos resultados subestiman el número real de obesas de nuestra población.

En segunda instancia con los datos obtenidos en relación a las complicaciones obstétricas, se puede observar la drástica relación de la obesidad con cada uno de ellos. Siendo ésta un gran factor de riesgo que predispone la aparición de otras patologías como HIE, DBT gestacional y macrosomía fetal.

Nosotros como profesionales de la salud debemos ser conscientes de que la obesidad es un problema de salud, y representa un gran desafío multidisciplinario modificar los hábitos preconceptionales de las pacientes para alcanzar la etapa gestacional de una manera más óptima y así disminuir la morbimortalidad maternofetal.

Bibliografía por títulos:

Introducción:

¹ Guía de Práctica Clínica - Obesidad en el Embarazo Manejo de la obesidad materna antes, durante y después de la gestación Agosto 2011. Grupo de Estudio de la Obesidad en el Embarazo de la Maternidad Sardá

²23ª Edición Williams Obstetricia. Cunningham, Leveno. Bloom, Uauth, Rouse y Spong. Seccion 8. Cap 43. Obesidad.

³<https://www.who.int/topics/obesity/es>

⁴http://www.msal.gob.ar/plan-reduccion-mortalidad/boletin/2019-05_b12/noti0.php

⁵4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados preliminares Abril de 2019 Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) - Secretaría de Gobierno de Salud

⁶ Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires Decano de la Facultad de Medicina Prof. Dr. Sergio Provenzano Director del Departamento de Tocoginecología. Eudeba Universidad de Buenos Aires 1º edición: XXXX de 2016 © 2016

⁷[Revista chilena de pediatría. versión impresa](#) ISSN 0370-4106. Rev. chil. pediatr. vol.86 no.3 Santiago jun. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.06.008>

⁸Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impacto del índice de masa corporal materna y el aumento de peso gestacional en las complicaciones del embarazo: un metanálisis de datos de participantes individuales de cohortes europeas, norteamericanas y australianas. BJOG 2019; 126: 984.

Discusión:

¹III Encuesta antropométrica a mujeres embarazadas Ciudad de Buenos Aires Año 2015, Dirección General de Planificación Operativa Subsecretaría de Planificación Operativa Ministerio de Salud – GCBA

² INDICE DE MASA CORPORAL PRECONCEPCIONAL EN 1 079 171 MUJERES ATENDIDAS EN HOSPITALES PÚBLICOS DE LAS 24 PROVINCIAS ARGENTINAS. Pre-pregnancy body mass index in 1 079 171 women attended in public hospitals of the 24 provinces of Argentina. Andrés Guillermo Bolzán Ingrid di Marco Guadalupe Luciana Mangialavori Mariana Duhau Ministerio de Salud de la Nación, Argentina

Diabetes Gestacional:

¹ Guía de Práctica Clínica: Diabetes y embarazo Abril 2010 Diabetes Gestacional. [Revista médica de Chile](#). Versión impresa ISSN 0034-9887.

² Rev. méd. Chile v.132 n.8 Santiago ago. 2004

³ Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Diabetes gestacional y resistencia a la insulina: papel en las implicaciones a corto y largo plazo para la madre y el feto. J Nutr 2003; 133: 1674 s.

⁴ Embarazo y obesidad: riesgo para desarrollo de diabetes gestacional en la frontera norte de México. Luis Flores-Padilla^{1,2*}, Isis Claudia Solorio-Páez¹, Martha Leticia Melo-Rey³ y Juana Trejo-Franco^{1,4} Gaceta Médica de México. 2014;150 Suppl 1:73-8

⁵ Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, et al. IMC antes del embarazo y el riesgo de diabetes gestacional: una revisión sistemática de la literatura con metanálisis. Obes Rev 2009; 10: 194.

⁶ Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Obesidad materna y resultado del embarazo: un estudio de 287,213 embarazos en Londres. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1175.

Hipertensión inducida por el Embarazo

¹ Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia.

² WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. 2006 Apr [Khan KS¹](#), [Wojdyla D²](#), [Say L³](#), [Gülmözoglu AM⁴](#), [Van Look PF³](#). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581405/>

³ Prepregnancy Body Mass Index and the Occurrence of Severe Hypertensive Disorders of Pregnancy. Bodnar, Lisa M.^{***}; Catov, Janet M.^{***}; Klebanoff, Mark A.[§]; Ness, Roberta B.^{***}; Roberts, James M.^{***}. [March 2007](#)

⁴Sobrepeso y obesidad como factores de riesgo de los estados hipertensivos del embarazo: estudio de cohortes retrospectivo Overweight and obesity at risk factors for hypertensive states of pregnancy: a retrospective cohort study Juan Jesús Fernández Alba¹ , Cristina Mesa Páez¹ , Ángel Vilar Sánchez¹ , Estefanía Soto Pazos¹ , María del Carmen González Macías¹ , Estefanía Serrano Negro¹ , María del Carmen Paublete Herrera² y Luis Javier Moreno Corra

⁵Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. Gaillard, Romy^{a,b,c}; Steegers, Eric AP^d; Hofman, Albert^b; Jaddoe, Vincent .2011

⁶Maternal Outcomes in Pregnancies Complicated by Obesity. Heather Robinson;Colleen O'Connell;K Joseph;N McLeod; 2005

⁷Maternal Body Mass Index and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Overview

O'Brien, Tara E.; Ray, Joel G.; Chan, Wee-Shian 2003

⁸Prepregnancy weight status and the risk of adverse pregnancy outcome

MARIT S. HAUGER ,LUZ GIBBONS, TORSTEIN VIK, JOSÉ M. BELIZÁN, First published:31 December 2010

Macrosomia

¹Hospital Clínic. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Protocolo: Macrosomia. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/macrosomia.pdf>

²Macrosomía fetal – UpToDate. Autores Jacques S Abramowicz, MD, FACOG, FAIUM, Jennifer T. Ahn, MD, FACOG Editor de sección: Deborah Levine, MD Subdirector: Vanessa A Barss, MD, FACOG Divulgaciones del contribuyente. Revisión de literatura actualizada hasta: febrero de 2020. Última actualización de este tema: 28 de enero de 2020.

³Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. La contribución relativa del sobrepeso y la obesidad previos al embarazo, el aumento de peso gestacional y la diabetes mellitus gestacional definida por IADPSG para el sobrecrecimiento fetal. Diabetes Care 2013; 36:56.

⁴Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. La influencia de la obesidad y la diabetes en la prevalencia de macrosomía. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 964.

⁵Efecto de la ganancia de peso gestacional en la madre y el neonato. Autores: Abraham Zonana-Nacach, MC,(1) Rogelio Baldenebro-Preciado, MC,(1) Marco Antonio Ruiz-Dorado, MC. Año 2009

Finalización por cesárea

¹FERNANDEZ ALBA, Juan Jesús et al. Sobrepeso y obesidad maternos como factores de riesgo independientes para que el parto finalice en cesárea. Nutr. Hosp. [online]. 2016, vol.33, n.6, pp.1324-1329. ISSN 1699-5198. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.778>.

²Beatriz Arenas Farrona Virginia Guerra Vilches Araceli López Jiménez Antonio Jesús de la Torre González José Eduardo Arjona Beral

3RIESGO DE OPERACIÓN CESÁREA EN PACIENTES OBESAS CON EMBARAZOS DE TERMINO
Dr. Valenti Eduardo A. Docente Autorizado de Obstetricia. Facultad de Medicina. UBA.
Especialista Consultor en Obstetricia. Jefe de Guardia del Hospital Materno Infantil Ramón
Sardá. Obst. Sciamanna Debora E. Jefa de Residentes de Obstétricas del Hospital Materno
Infantil Ramón Sardá. Obsts. Herrera Valeria A., Dörfler Karin A. y Bonavera Fernanda
Residentes de Obstétricas del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

1. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

Conocimiento sobre Cáncer Cervicouterino en mujeres de localidades rurales de la Provincia de Santa Fe

MENCIÓN ESPECIAL COMO TRABAJO LIBRE DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE RESIDENTES

Autores:

Montyn Juan¹, Blesio Hernán², Kuttel Yelena³, Seiref Samuel⁴.

Objetivos

Valorar el grado de conocimiento acerca del cáncer cervicouterino en mujeres de localidades rurales de la provincia de Santa Fe. Conocer qué prácticas, estas mujeres, reconocen como preventivas. Evaluar las posibles diferencias de conocimiento de acuerdo a la edad y nivel de educación alcanzado.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo transversal que incluyó mujeres de localidades rurales de la provincia de Santa Fe. Se les practicó un cuestionario estructurado, voluntario y anónimo. Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS v28.0.

Resultados

El 60% de la población mostró un nivel de conocimiento inadecuado acerca del cáncer de cérvix. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el conocimiento según la edad de las personas y entre el grado de conocimiento y el nivel de estudio alcanzado.

Conclusiones

El grado de conocimiento fue bajo. La edad y el nivel de educación son factores influyentes en el conocimiento de la problemática.

Número de citas bibliográficas: 9

Palabras claves

Cáncer cervicouterino; Población rural; Nivel educativo; Conocimiento.

Introducción

El cáncer cervicouterino continúa siendo una causa preponderante de mortalidad. A nivel mundial ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad por cáncer entre mujeres de todas las edades¹. En Argentina, representa el quinto lugar de muerte por cáncer y el tercero en incidencia, siendo el tumor ginecológico más frecuente luego del cáncer de mama¹. No obstante, es una de las neoplasias con el mayor potencial de prevención primaria y secundaria. En países en vías de desarrollo, y en particular América Latina, los resultados obtenidos tras la implementación de programas de prevención no han sido esperanzadores. Según un informe elaborado por el Observatorio Global de Cáncer de la OMS, más del 90% de las muertes estimadas por cáncer de cuello uterino en 2020 tuvieron lugar en los países de ingresos bajos y medianos. Esta situación es extrapolable con lo que sucede en nuestro país y en nuestra provincia, siendo necesaria una meticulosa revisión y monitoreo, en el caso de existir, de los programas aplicados². En este contexto, la accesibilidad a dichos programas prima entre los aspectos a ser evaluados^{3,4}. Frente a esto, se plantea valorar la accesibilidad como un proceso dinámico de interacción entre el sistema de salud y la población destinataria, siendo el conocimiento de la problemática un factor clave en la toma de decisión de las personas^{5,6}.

Objetivos

- Valorar el grado de conocimiento acerca del cáncer cervicouterino en mujeres de localidades rurales de la provincia de Santa Fe.
- Conocer qué prácticas, estas mujeres, reconocen como preventivas.
- Evaluar las posibles diferencias de conocimiento de acuerdo a la edad y nivel de conocimiento alcanzado por las participantes.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó mujeres mayores de 18 años pertenecientes a las localidades de Capivara, Santurce, La Lucila y Ñanducita; todas éstas ubicadas en el departamento San Cristóbal de la provincia de Santa Fe. Estas localidades están conformadas por poblaciones rurales cuya composición es menor a 100 mujeres por localidad de acuerdo al reporte del Sistema de Información de los Centros de Atención Primaria (SICAP) de junio de 2022. Todas poseen un centro de atención primaria de la salud referenciado al SAMCO (Sistema para la Atención Médica de la Comunidad) de la ciudad de San Cristóbal. En cada localidad las mujeres fueron convocadas para la realización de un taller de salud sexual y reproductiva. A las asistentes se les realizó una encuesta estructurada, voluntaria y anónima para evaluar el grado de conocimientos acerca del cáncer de cuello uterino. El cuestionario fue evaluado y aprobado por un comité de expertos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Litoral y posteriormente validado en cuanto a comprensión, practicidad y tiempo de aplicación.

De igual manera, la herramienta fue sometida a evaluación por el comité de Bioética de dicha institución. El instrumento fue aplicado previo consentimiento informado y bajo la tutela de un personal capacitado.

El cuestionario constó de 2 partes (Anexo). En la primera se recogieron datos filiatorios y antecedentes gineco-obstétricos. La segunda parte fue dirigida a evaluar el grado de conocimientos sobre el cáncer cervicouterino. Fueron excluidas las mujeres con cáncer de cuello uterino presente o pasado. La encuesta fue completada a mano en papel, dado que las localidades carecían de señal de telecomunicaciones. El grado de conocimientos fue categorizado en inadecuado, adecuado o muy adecuado. Para alcanzar el nivel de conocimiento adecuado las voluntarias debieron responder correctamente al menos el 60% de las preguntas con dos aciertos en cada área evaluada (generalidades, prevención primaria y prevención secundaria). Para el nivel de conocimiento muy adecuado se consideró un porcentaje de aciertos del 75% o mayor. Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS v28.0. El análisis de relación entre dos variables cualitativas se llevó a cabo mediante el test Chi cuadrado de Pearson. La significancia estadística se fijó con un valor alfa igual a 0,05. Se utilizaron intervalos de confianza del 95%.

Resultados

La población incluyó un total de 52 mujeres. El rango de edad de las participantes fue de 18 a 61 años con una media en 36 años. El 71,2% (N=37) manifestó acceder al sistema de salud público. El motivo de consulta más frecuente fue el control médico (61,5%, N=32), mientras que el 38,5% (N=20) refirió acudir al médico solo ante la presencia de signo sintomatología.

Las pacientes mostraron un nivel de conocimiento inadecuado (Figura 1). El 63,5% (N=33) relacionó el desarrollo de lesiones precursoras con tener antecedentes familiares de cáncer de cuello uterino. Por su parte, la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) fue reconocida como factor de riesgo por el 40,4% (N=21).

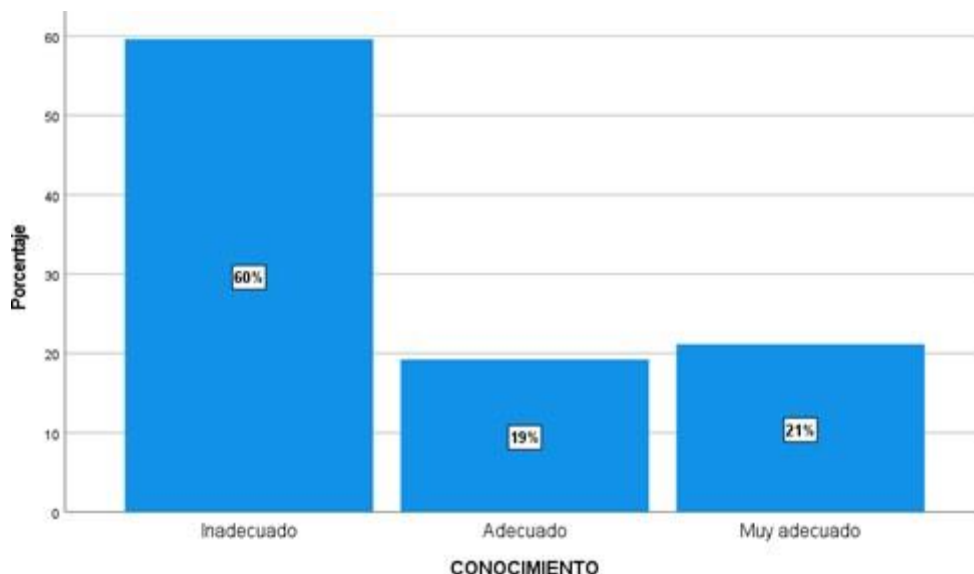


Figura 1. Nivel de conocimiento acerca del cáncer cervicouterino.

En relación a las medidas reconocidas como preventivas, el 44,2% (N=23) refirió no conocer ningún método de detección precoz del cáncer cervicouterino; siendo el Papanicolau (Pap) el método más citado por el restante porcentaje (N=29). El 15,4% (N=8) manifestó no haberse practicado un Pap nunca en su vida. Respecto de la vacunación, pese a que el 67,3% (N=35) no conocía la vacuna del VPH y su efecto preventivo contra el cáncer, el 96,2% (N=50) expresó su voluntad de colocársela. El restante porcentaje (3,8%, N=2) manifestó desconfianza ante la

vacunación o no reconoció la inmunización como forma de prevenir el cáncer. En contraposición, solo el 50% (N=26) reconoció el efecto protector del preservativo en el desarrollo de procesos neoplásicos cervicouterinos, así como el tener pareja estable.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el conocimiento de las personas y su edad. Las mujeres comprendidas en el rango etario de los 18 a los 40 años obtuvieron mejores resultados en el cuestionario de evaluación de conocimiento en comparación con aquellas mayores de 40 (Figura 2).

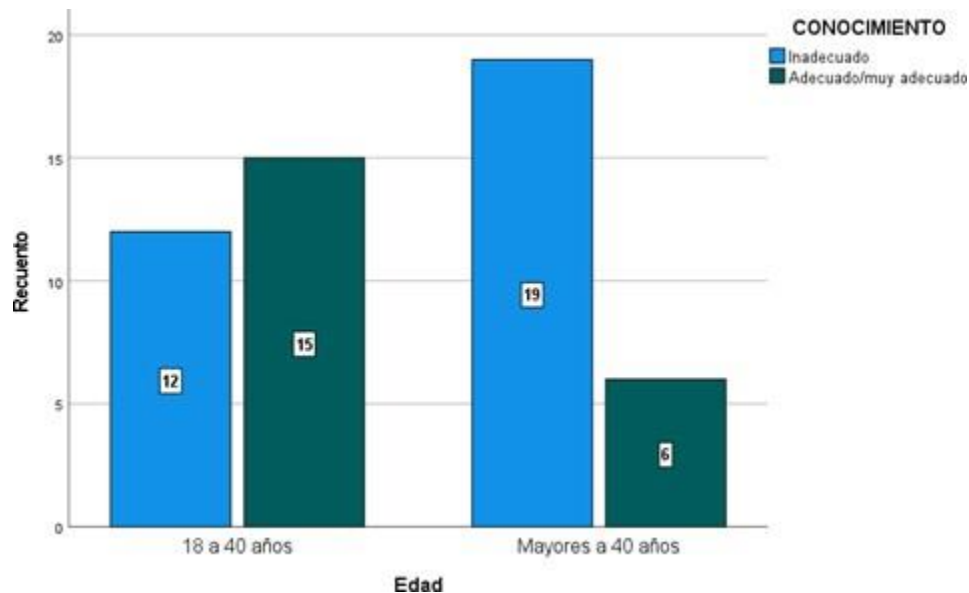


Figura 2. Conocimiento por grupos etarios.

En la misma línea, se observaron diferencias igualmente significativas entre el grado de conocimiento y el nivel de estudio alcanzado. Aquellas que pudieron completar estudios secundarios o superiores, obtuvieron mejores calificaciones que sus pares con menor nivel de instrucción (Figura 3).

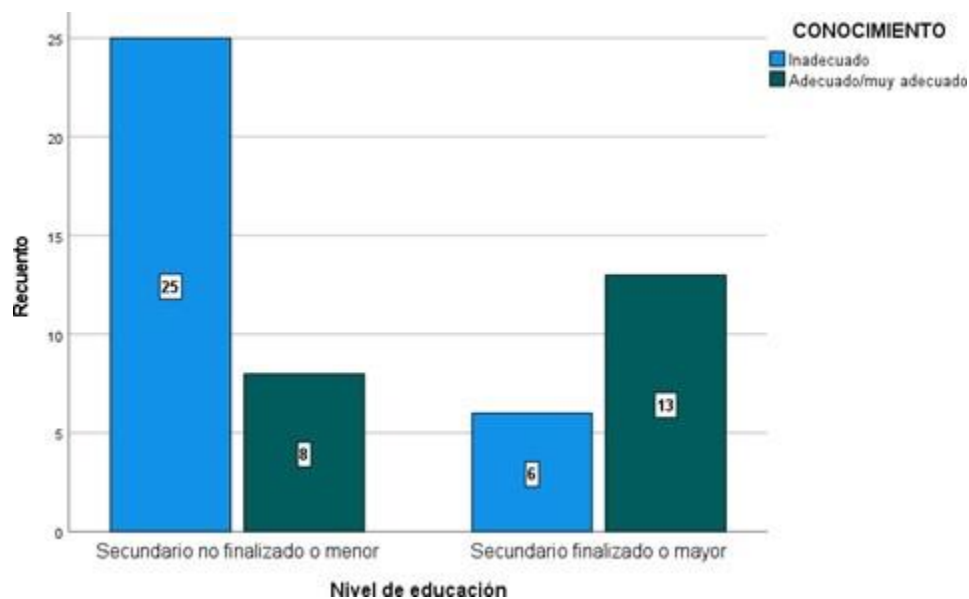


Figura 3. Conocimiento de acuerdo al nivel de educación alcanzado.

Discusión

El éxito en la aplicación de un programa de prevención depende de diversos factores entre los que destaca el acceso al sistema de salud⁷. Las poblaciones rurales estudiadas mostraron un uso predominante de los servicios de salud pública con niveles aceptables de controles médicos periódicos. En este contexto, parece mandatorio reafirmar el rol de la atención primaria de la salud en la prevención y el screening de enfermedades prevalentes en nuestro medio. En esta serie, la mayoría de las pacientes se habían realizado algún Pap en su vida. Por tal motivo, dada su practicidad y costo-efectividad, el Pap continúa siendo una herramienta útil en el screening de lesiones precursoras y del cáncer cervicouterino en el medio público⁸. Por ello, la maximización de cobertura resulta preponderante para reducir las tasas de mortalidad.

Uno de los condicionantes en el proceso de interacción con el sistema de salud son las creencias y los conocimientos que existen en la población⁹. En el presente estudio, el nivel de conocimiento de la población fue considerado inadecuado. El Pap fue el método de prevención más reconocido entre las encuestadas. Aunque el conocimiento acerca de la vacuna contra el VPH sigue siendo acotado, las pacientes mostraron una actitud positiva respecto de la vacunación, reconociendo a ésta como un método de prevención. De igual manera, el uso de preservativo y mantener relaciones con una pareja estable fueron reconocidas como preventivas solo por la mitad de las mujeres. Por otro lado, se evidenció una elevada frecuencia de creencias acerca de la asociación del cáncer de cérvix con antecedentes familiares del mismo. Esta interpretación de la problemática podría llevar a la errada concepción de que el screening solo debiera practicarse si la paciente tiene antecedentes familiares.

Conclusiones

El conocimiento sobre cáncer de cuello uterino fue bajo. La edad y el nivel de educación alcanzado influyeron en el conocimiento. La inmunización frente al VPH y las prácticas sexuales seguras fueron pobremente reconocidas como formas de prevención, pese a esto, el índice de cobertura mediante el Pap fue aceptable.

Referencias

[1] Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, último ingreso 25/09/2022

[2] Equipo de la Dirección Provincial de Información para la Gestión. Atlas de mortalidad por cáncer Provincia de Santa Fe Años 2013-2015. 2017. <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/234601/1233830/file/Atlas%20de%20Mortalidad%20por%20C%C3%A1ncer.%20Santa%20Fe.%202013-2015.pdf>, último ingreso 25/09/2022

[3] McLaughlin H, Hamis K, Goldsmith A, Allshouse A. Accessing gynecologic oncology care: A comparison of rural and urban gynecologic cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2022. 164(1), 26-27 ISSN 0090-8258, doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.026, último ingreso 25/09/2022

- [4] Kirubarajan A, Leung S, Li X, et al. Barriers and facilitators for cervical cancer screening among adolescents and young people: a systematic review. BMC Womens Health 21. 2021. 122, 2021/03/25 doi.org/10.1186/s12905-021-01264-x , último ingreso 25/09/2022.
- [5] Ampofo A, Boyes A, Khumalo P, & Mackenzie L. Improving knowledge, attitudes, and uptake of cervical cancer prevention among female students: A systematic review and meta-analysis of school- based health education. Gynecol oncol. 2022, 164(3), 675–690. doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.021 , último ingreso 25/09/2022.
- [6] McSherry LA, O’Leary E, Dombrowski SU, Francis JJ, Martin CM, O’Leary JJ, et al. Which primary care practitioners have poor human papillomavirus (HPV) knowledge? A step towards informing the development of professional education initiatives. 2018. PLoS ONE 13(12): e0208482. doi.org/10.1371/journal.pone.0208482 , último ingreso 25/09/2022.
- [7] Marques P, Nunes M, Antunes M, Heleno B, & Dias, S. Factors associated with cervical cancer screening participation among migrant women in Europe: a scoping review. 2020. Int J Equity Health, 19(1), 160. doi.org/10.1186/s12939-020-01275-4, último ingreso 25/09/2022
- [8] Hung MC, Liu MT, Cheng YM. et al. Estimation of savings of life-years and cost from early detection of cervical cancer: a follow-up study using nationwide databases for the period 2002–2009. 2014. BMC Cancer 14, 505. doi.org/10.1186/1471-2407-14-505. último ingreso 25/09/2022.
- [9] Islam RM, Billah B, Hossain MN, & Oldroyd J. Barriers to Cervical Cancer and Breast Cancer Screening Uptake in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review. 2017. Asian Pac J Cancer Prev, 18(7), 1751–1763. [Doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.7.1751](https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.7.1751), último ingreso 25/09/2022.

Anexo

Encuesta “Conocimiento sobre cáncer de cuello uterino”:

<https://drive.google.com/file/d/1cUhJ4cyy9HpitTMAgn56TuvcFnwxapot/view?usp=sharing>

1 Alumno FCM-UNL.

2 Jefe de trabajos prácticos FCM-UNL. Cátedra de salud pública.

3 Docente adjunto FCM-UNL. Cátedra de Salud Pública.

4 Docente titular FCM-UNL. Cátedra de Ginecología y Obstetricia.

Facultad de Ciencias Médicas – UNL. Santa Fe, Santa Fe, Argentina

Comparación de la utilidad diagnóstica del índice de riesgo de malignidad tipo 4 y los criterios iota en la patología anexial

PREMIO MEJOR TRABAJO LIBRE DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE RESIDENTES

Autores:

Vaques Rocío Monserrat, Facundo Zárate, María Carla Murúa, María Constanza Sarrouf, Diego Breitman.¹

Resumen

Objetivos

Establecer y comparar el rendimiento diagnóstico del Índice de Riesgo de Malignidad tipo 4 y los criterios IOTA para la valoración de los tumores anexiales, en el servicio de ginecología del Hospital Luis Carlos Lagomaggiore.

Material y Métodos

Estudio observacional, analítico retrospectivo y de corte transversal que incluyó el análisis de 84 historias clínicas de pacientes con diagnóstico ecográfico de tumor anexial que fueron programadas para tratamiento quirúrgico en el Servicio de Ginecología del Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, comprendidas entre el periodo de septiembre del 2020 a mayo del 2022. Se excluyeron 13 pacientes que no contaban con ecografía del servicio. Se estudió el rendimiento diagnóstico del Índice de riesgo de malignidad tipo 4 (IRM-4) y los criterios IOTA, mediante la calculadora IOTA-ADNEX®, en base al análisis ecográfico, datos clínicos de la paciente y valor del CA 125, y su correlación anatomopatológica posterior. Se realizó el análisis estadístico para la validez diagnóstica de ambos métodos y la comparación de los mismos mediante el uso del programa estadístico GraphPad-Prism 8.0.1.

Resultados

Se analizaron 71 historias clínicas. De la muestra estudiada, la media de edad fue de 38 años. La edad media para la presentación de tumores anexiales malignos fue de 50 años. El 83% (n=59) eran premenopáusicas y el 17% (n=12) posmenopáusicas. El valor de CA 125 analizado en las pacientes tuvo una media de 43 UI/ml. 72% (n=51) de las pacientes tuvieron un valor de CA 125 normal, mientras que el 28% (n=20) tuvieron un valor aumentado, por encima de 35 UI/ml, 11% (n=8) >200 UI/ml. Del total de pacientes 92,9% (n=66) presentaron en la anatomía patológica un diagnóstico de tumor benigno y el 6,94% (n=5) fueron malignos. Los diagnósticos histopatológicos benignos más frecuentes en el servicio fueron los cistoadenomas en un 39.3% (n=26), seguido de los teratomas en un 24.24% (n=16), y luego endometriomas, con un porcentaje del 14,08% (n=10). En cuanto a las variantes histológicas

de los tumores malignos, el 80% (n=4) correspondieron a cistoadenocarcinomas serosos de ovario y el 20% (n=1) a metástasis ovárica de origen gastrointestinal.

En cuanto al diagnóstico presuntivo ecográfico basado en los criterios IOTA, el 78.8% (n=56), tuvo un porcentaje de riesgo de malignidad <10%, punto de corte con el cual se consideraron dichos tumores como benignos. El 14% (n=10) tuvo un riesgo entre el 11-50% para malignidad, y solo el 7,03% (n=5) un riesgo >50% para malignidad. El análisis basado en el IRM-4, considerando como punto de corte 450, en cambio, se obtuvo que el 88,7% (n=63) de los tumores anexiales eran presuntivos de benignidad, y el 11,2% (n=8) de malignidad.

En base a estos resultados y su correlación anatomopatológica, se evidenció para los criterios IOTA, una sensibilidad del 100%, especificidad del 84,4%, VPN de 100%, VPP de 33,33%. En cuanto al IRM-4, una sensibilidad del 60%, especificidad 92.4%, VPN de 96.83%, VPP de 62,5%.

Mediante el análisis de curvas ROC, se obtuvo para el método IOTA-ADNEX® un punto de corte ideal de 15% como determinante de malignidad, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 90% (p=0,0004). Para el método IRM-4, se obtuvo un punto de corte ideal de 167 como determinante de malignidad, con una sensibilidad del 84.4% y especificidad del 100% (p=0,0007). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre dichos métodos. (AUC 0,97 vs. 0,95 IC 95%).

Conclusiones

Luego del análisis estadístico de los datos recabados en las historias clínicas, de las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente por patología anexial en nuestro servicio concluimos que, ambas pruebas resultaron fácilmente reproducibles en nuestro medio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos modelos predictivos estudiados en este trabajo. Ambos modelos tuvieron un excelente valor predictivo negativo para la valoración de la patología anexial, y si bien la sensibilidad del Índice de riesgo de malignidad tipo 4 fue menor que la observada con los criterios IOTA, se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los mismos. Aún no contamos con algún modelo predictivo que refleje con mayor precisión los resultados anatomopatológicos de los tumores anexiales, debido a que la ecografía ginecológica que es la principal implicada en el diagnóstico es un método operador dependiente, consideramos que estos modelos deben adecuarse a las condiciones clínicas de cada paciente en particular para un correcto abordaje.

Introducción

Los tumores anexiales, representan una consulta frecuente en la práctica ginecológica habitual, y derivan en una de las intervenciones quirúrgicas más realizadas en los servicios de ginecología. Si bien la mayoría de las tumoraciones anexiales tienen un comportamiento benigno, es de vital importancia descartar tumoraciones de naturaleza maligna.¹ Según los reportes estadísticos del Instituto Nacional del Cáncer en el 2021, en Argentina, el cáncer de ovario tuvo una incidencia del 3,2%, registrando un total de 2199 casos anuales y una tasa de mortalidad en mujeres de 4,06%.² En Mendoza, ocupa el 5° lugar dentro de las localizaciones de cáncer más frecuentes en mujeres, con una tasa de 9,9 cada 100.000 mujeres entre el 2010 y 2014.³

A lo largo de los años se han estudiado y desarrollado diferentes modelos predictivos de malignidad para la patología anexial, en los cuales se evalúan variables como edad de la paciente, estado menopáusico, antecedentes personales y heredofamiliares, características ecográficas de los tumores anexiales, y utilización de biomarcadores como el CA-125. Unos de los más utilizados en la actualidad son los criterios ecográficos IOTA, pero también se han estudiado otros modelos predictivos como el Índice de riesgo de malignidad, con sus cuatro tipos, y la utilización del GIRADS ecográfico.

En la actualidad no existen métodos aceptados para la identificación de patología anexial maligna, esto es debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a que en la mayoría de los casos los métodos de detección ecográficos y biomarcadores tienen una baja sensibilidad en estadlos precoces de la enfermedad. ⁴

Aun así, tener una orientación diagnóstica prequirúrgica es fundamental para un correcto abordaje, ya sea manejo expectante o de resolución quirúrgica.

La realización de este trabajo tuvo como finalidad comparar el rendimiento diagnóstico para la patología anexial de dos de los modelos predictivos más utilizados en la actualidad, el Índice de riesgo de malignidad tipo 4 y los criterios IOTA, con el modelo IOTA-ADNEX® en el servicio de ginecología del Hospital Luis Carlos Lagomaggiore.

Objetivos

Objetivo general:

Establecer y comparar el rendimiento diagnóstico del Índice de Riesgo de Malignidad tipo 4 y los criterios IOTA para la valoración de los tumores anexiales, en el servicio de ginecología del Hospital Luis Carlos Lagomaggiore.

Objetivos específicos:

- Determinar la validez de las ecografías realizadas en el servicio de imágenes del Hospital Lagomaggiore, para valorar la patología anexial según los modelos predictivos analizados.
- Determinar la correlación entre los modelos predictivos, IOTA-ADNEX® e IRM-4 y el resultado anatomopatológico posterior.
- Establecer especificidad, sensibilidad, VPN, VPP, de los modelos mencionados.
- Evidenciar el punto de corte ideal de cada método diagnóstico en el Hospital Lagomaggiore.
- Realizar el estudio comparativo de los métodos mencionados mediante el análisis de curvas ROC.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y de corte transversal. Incluyó el análisis de 84 historias clínicas de mujeres ingresadas al servicio de ginecología con diagnóstico ecográfico de tumor anexial, que fueron programadas para tratamiento quirúrgico,

entre el periodo de septiembre del 2020 a mayo de 2022, en el Hospital Luis Carlos Lagomaggiore. Se excluyeron 9 pacientes que no contaban con ecografía del servicio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresadas al servicio de ginecología con diagnóstico ecográfico de tumor anexial en el periodo entre septiembre de 2020 a mayo de 2022.
- Pacientes con ecografía realizada por el servicio de ecografía del Hospital Lagomaggiore. Pacientes con intervención quirúrgica programada en el servicio de ginecología.
- Pacientes que realizaron la determinación del CA 125 o Pacientes con resultado posterior de la anatomía patológica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes prepúberes.
- Pacientes sin ecografía del servicio.
- Pacientes ingresadas y resueltas quirúrgicamente por el servicio de guardia.
- Pacientes sin resultados o determinación de marcadores tumorales bioquímicos.
- Pacientes con alta sospecha de etiología infecciosa clínica y ecográfica (EPI III, IV).
- Pacientes con patología anexial ecográfica, que no requirieron resolución quirúrgica.

Técnica de recolección de datos y procesamiento:

Se confeccionó una ficha de recolección de datos, en una planilla Excel con los datos de la población estudiada y las variables de interés. Se obtuvieron los datos mediante el análisis de historias clínicas de las pacientes identificadas con diagnóstico de tumor anexial. Se analizaron las siguientes variables: edad de las pacientes, estado menopáusico, características ecográficas, diagnóstico presuntivo ecográfico, biomarcadores (CA 125 y Ca19-9), diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Se realizó el cálculo de riesgo con la calculadora IOTA-ADNEX®. Se consideró como punto de corte el valor de 10% para diagnóstico presuntivo ecográfico de malignidad, en base a la bibliografía estudiada.

Se efectuó el cálculo del Índice de riesgo de malignidad tipo 4 (modelo 2009 de Yamamoto), teniendo en cuenta un punto de corte de 450 para diagnóstico presuntivo ecográfico de malignidad.

Se ejecutó el análisis estadístico con el programa GraphPad Prism Versión 8.0.1. Se realizó el cálculo de la validez diagnóstica de cada modelo predictivo de riesgo, mediante el análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y análisis comparativo mediante tablas y curvas ROC.

Se determinó para la población estudiada un punto de corte para cada metodología diagnóstica.

Resultados

Del análisis de 84 historias clínicas, se analizaron 71 que presentaron los criterios de inclusión correspondientes. La media de edad de pacientes con patología anexial fue de 38 años. La edad media para la presentación de tumores anexiales malignos fue de 50 años. En el gráfico 1 se observa la distribución de pacientes por rango etario. El 83% de las pacientes eran premenopáusicas y 17% posmenopáusicas (Gráfico 2).

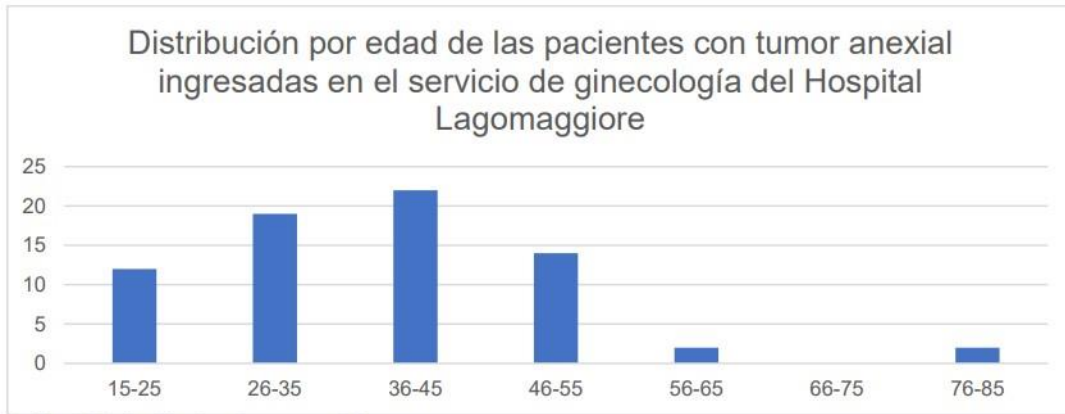


Gráfico 1. Distribución de pacientes por edad.



Gráfico 2. Estado menopáusico de pacientes con tumor anexial.

El valor de CA 125 analizado en las pacientes tuvo una media de 43 UI/ml. En el gráfico 3, se visualizan los porcentajes obtenidos.

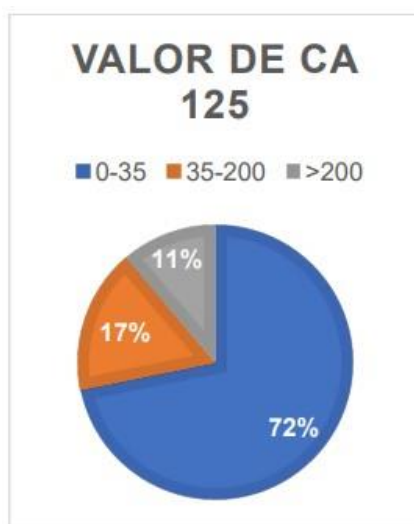


Gráfico 3 Valor de Ca 125 en pacientes con tumor anexial

En la tabla 1 se describen las características ecográficas.

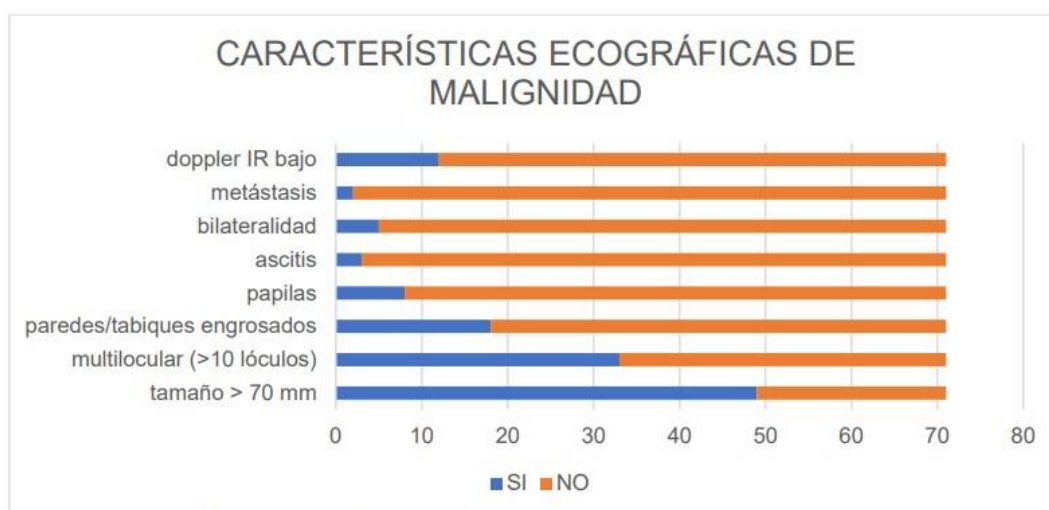


Tabla 1 CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE MALIGNIDAD

Los diagnósticos histopatológicos benignos más frecuentes en el servicio fueron los cistoadenomas en un 39.3% (n=26), seguido de los teratomas en un 24.24% (n=16), y luego endometriomas, con un porcentaje del 14,08% (n=10). En cuanto a las variantes histológicas de los tumores malignos, el 80% (n=4) correspondieron a cistoadenocarcinomas serosos de ovario y el 20% (n=1) a metástasis ovárica de origen gastrointestinal. (Tabla 2).

TABLA DE FRECUENCIA ANATOMÍA PATOLÓGICA DE TUMORES ANEXIALES

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO	FR	FR %	FA	FAA
<i>Cistoadenoma</i>	0,63	63,61	26	26
<i>Endometrioma</i>	0.14	14	10	36
<i>Quiste hemorrágico</i>	0,07	7,04	5	41
<i>Cistoadenocarcinoma de ovario seroso</i>	0.05	5.63	4	45
<i>Metástasis ovárica</i>	0.01	1.4	1	46
<i>Tumor borderline de ovario</i>	0.01	1.4	1	47
<i>Teratoma quístico maduro</i>	0.22	22	16	63
<i>Cistoadenofibroma</i>	0,04	4,22	3	66
<i>Fibroma</i>	0.01	1.4	1	67
<i>Quiste paratubario</i>	0,05	5,63	4	71
TOTAL	1	100	71	71

Tabla 2. Diagnóstico anatomopatológico de tumores anexiales.

En cuanto al diagnóstico presuntivo ecográfico basado en los criterios IOTA, el 78.8% (n=56), tuvo un porcentaje de riesgo de malignidad <10%, punto de corte con el cual se consideraron dichos tumores como benignos. El 14% (n=10) tuvo un riesgo entre el 11-50% para malignidad, y solo el 7,03% (n=5) un riesgo >50% para malignidad. (Tabla 3).

TABLA DE FRECUENCIA: RIESGO DE MALIGNIDAD DE TUMORES ANEXIALES SEGÚN CRITERIOS IOTA

RIESGO (%)	FR	FR%	FA
0-10	0,78	78,87	56
11-20	0,98	9,85	7
21-30	0.02	2.81	2
31-40	0.01	1.4	1
41-50	0	0	0
51-60	0	0	0
61-70	0	0	0
71-80	0	0	0
81-90	0.02	2.81	2
91-100	0.04	4.22	3

Tabla 3 Tabla de frecuencia de % de riesgo de malignidad según IOTA

El análisis basado en el IRM-4, considerando como punto de corte 450, en cambio, se obtuvo que el 88,7% (n=63) de los tumores anexiales eran presuntivos de benignidad, y el 11,2% (n=8) de malignidad. (Gráfico 4)



Gráfico 4. diagnóstico ecográfico según IRM4

En base a estos resultados y su correlación anatomopatológica, se realizaron pruebas de validez diagnóstica para cada score de riesgo, se comparó el valor de sensibilidad y especificidad del punto de corte establecido para cada método, según la bibliografía y el del punto de corte obtenido para la población en estudio.

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO SEGÚN CRITERIOS IOTA	RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO		TOTAL
	BENIGNO	MALIGNO	
BENIGNO (RIESGO <10%)	56	0	56
MALIGNO (RIESGO > 10%)	10	5	15
TOTAL	66	5	71

Tabla 3. Validez diagnóstica del uso de criterios IOTA frente a resultado anatomopatológico

Sensibilidad: 84.8%
 Especificidad: 100%
 Valor predictivo negativo: 100%
 Valor predictivo positivo: 33,33%

ECOGRAFIA (IRM 2009)	ANATOMÍA PATOLÓGICA		TOTAL
	BENIGNO	MALIGNO	
BENIGNO (<450)	61	2	63
MALIGNO (>450)	5	3	8
TOTAL	66	5	71

Tabla 4. Validez diagnóstica del uso de criterios del IRM-4 frente a resultado anatomopatológico

Sensibilidad: 60%
 Especificidad: 92.4%
 Valor predictivo negativo: 96.8%
 Valor predictivo positivo: 62.5%

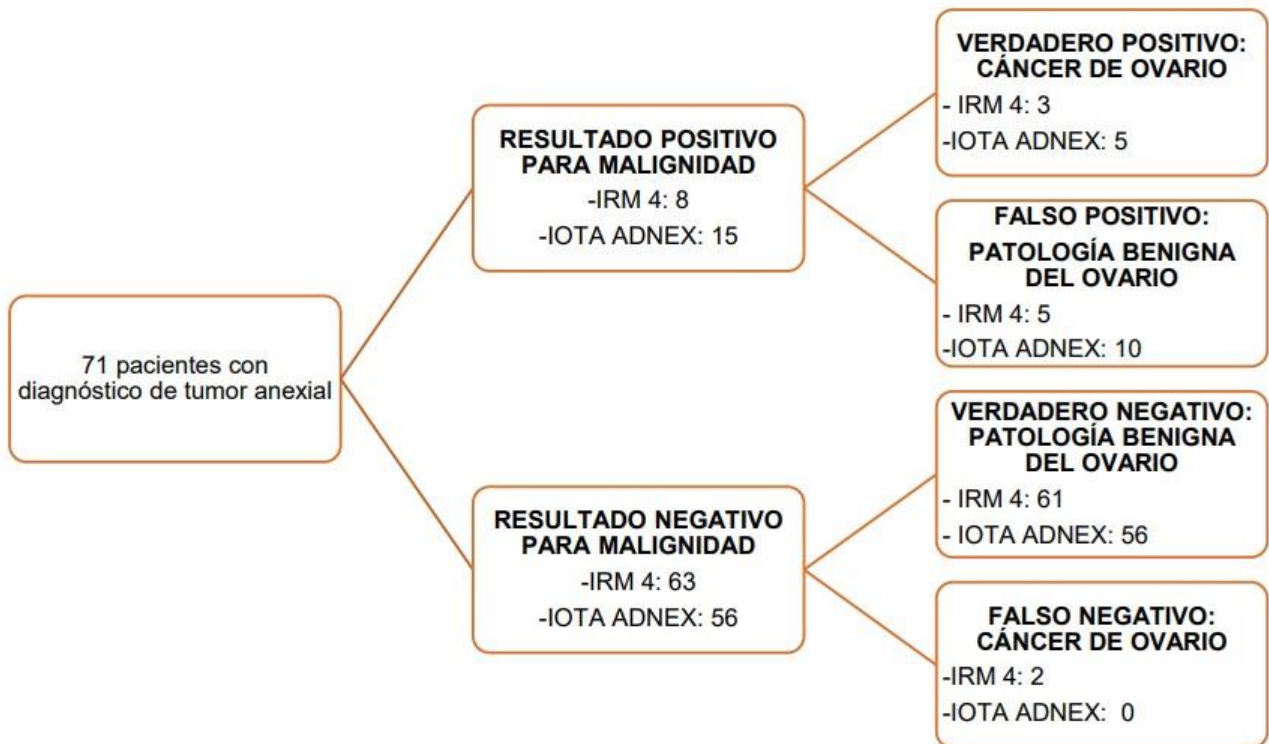


Ilustración de resultados de metodologías diagnósticas, IRM-4 vs IOTA ADNEX

Del análisis de curvas ROC se evidenció para el método IOTA-ADNEX un punto de corte ideal del 15%, como determinante de malignidad, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 90% ($p=0,0004$). (Tabla 5). Para el método IRM-4, se obtuvo un punto de corte ideal de 167, como determinante de malignidad, con una sensibilidad del 84.4% y especificidad del 100% ($p=0,0007$). (Tabla 6).

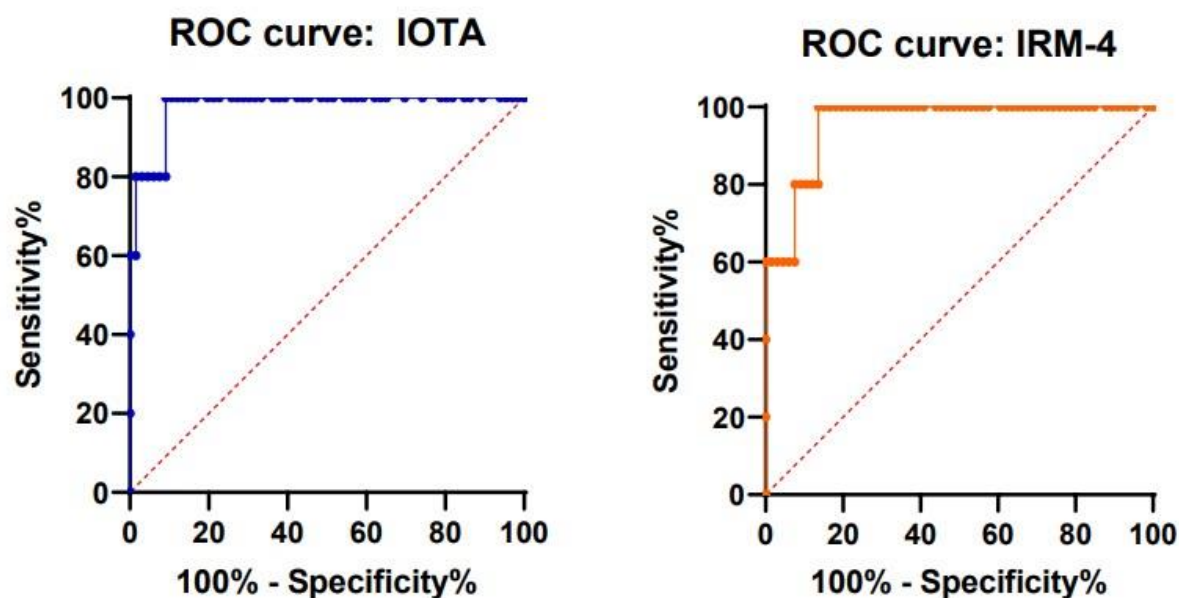
Tabla 5 Sensibilidad y especificidad para IOTA-ADNEX

IOTA ADNEX %	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI	Likelihood ratio
> 0.4000	100,0	56,55% to 100,0%	1,515	0,07772% to 8,096%	1,015
> 1.150	100,0	56,55% to 100,0%	3,030	0,5384% to 10,39%	1,031
> 1.850	100,0	56,55% to 100,0%	4,545	1,239% to 12,53%	1,048
> 2.050	100,0	56,55% to 100,0%	6,061	2,382% to 14,57%	1,065
> 2.250	100,0	56,55% to 100,0%	10,61	5,233% to 20,31%	1,119
> 2.350	100,0	56,55% to 100,0%	13,64	7,343% to 23,93%	1,158
> 2.500	100,0	56,55% to 100,0%	15,15	8,444% to 25,69%	1,179
> 2.700	100,0	56,55% to 100,0%	18,18	10,72% to 29,15%	1,222
> 2.850	100,0	56,55% to 100,0%	19,70	11,89% to 30,84%	1,245
> 3.000	100,0	56,55% to 100,0%	21,21	13,08% to 32,51%	1,269
> 3.150	100,0	56,55% to 100,0%	25,76	16,75% to 37,43%	1,347
> 3.250	100,0	56,55% to 100,0%	30,30	20,55% to 42,22%	1,435
> 3.350	100,0	56,55% to 100,0%	34,85	24,48% to 46,89%	1,535
> 3.500	100,0	56,55% to 100,0%	36,36	25,81% to 48,42%	1,571
> 3.650	100,0	56,55% to 100,0%	37,88	27,15% to 49,94%	1,610
> 3.750	100,0	56,55% to 100,0%	40,91	29,87% to 52,95%	1,692
> 3.850	100,0	56,55% to 100,0%	42,42	31,24% to 54,44%	1,737
> 3.950	100,0	56,55% to 100,0%	43,94	32,63% to 55,92%	1,784
> 4.100	100,0	56,55% to 100,0%	45,45	34,02% to 57,38%	1,833
> 4.300	100,0	56,55% to 100,0%	48,48	36,85% to 60,29%	1,941
> 4.450	100,0	56,55% to 100,0%	50,00	38,27% to 61,73%	2,000
> 4.700	100,0	56,55% to 100,0%	51,52	39,71% to 63,15%	2,063
> 5.100	100,0	56,55% to 100,0%	54,55	42,62% to 65,98%	2,200
> 5.350	100,0	56,55% to 100,0%	56,06	44,08% to 67,37%	2,276
> 5.450	100,0	56,55% to 100,0%	57,58	45,56% to 68,76%	2,357
> 5.600	100,0	56,55% to 100,0%	60,61	48,55% to 71,50%	2,538
> 5.750	100,0	56,55% to 100,0%	62,12	50,06% to 72,85%	2,640
> 5.900	100,0	56,55% to 100,0%	63,64	51,58% to 74,19%	2,750
> 6.050	100,0	56,55% to 100,0%	66,67	54,66% to 76,84%	3,000
> 6.250	100,0	56,55% to 100,0%	68,18	56,21% to 78,15%	3,143
> 6.800	100,0	56,55% to 100,0%	69,70	57,78% to 79,45%	3,300
> 7.300	100,0	56,55% to 100,0%	71,21	59,36% to 80,73%	3,474
> 7.700	100,0	56,55% to 100,0%	72,73	60,96% to 82,00%	3,667
> 8.150	100,0	56,55% to 100,0%	74,24	62,57% to 83,25%	3,882
> 8.450	100,0	56,55% to 100,0%	77,27	65,83% to 85,71%	4,400
> 8.750	100,0	56,55% to 100,0%	78,79	67,49% to 86,92%	4,714
> 8.950	100,0	56,55% to 100,0%	80,30	69,16% to 88,11%	5,077
> 9.100	100,0	56,55% to 100,0%	83,33	72,57% to 90,43%	6,000
> 10.15	100,0	56,55% to 100,0%	84,85	74,31% to 91,56%	6,600
> 12.30	100,0	56,55% to 100,0%	86,36	76,07% to 92,66%	7,333
> 13.60	100,0	56,55% to 100,0%	87,88	77,86% to 93,73%	8,250
> 13.80	100,0	56,55% to 100,0%	89,39	79,69% to 94,77%	9,429
> 14.65	100,0	56,55% to 100,0%	90,91	81,55% to 95,77%	11,00
> 15.45	80,00	37,55% to 98,97%	90,91	81,55% to 95,77%	8,800
> 17.35	80,00	37,55% to 98,97%	92,42	83,46% to 96,72%	10,56
> 20.60	80,00	37,55% to 98,97%	93,94	85,43% to 97,62%	13,20
> 22.90	80,00	37,55% to 98,97%	95,45	87,47% to 98,76%	17,60
> 28.65	80,00	37,55% to 98,97%	96,97	89,61% to 99,46%	26,40
> 59.05	80,00	37,55% to 98,97%	98,48	91,90% to 99,92%	52,80
> 87.30	60,00	23,07% to 92,89%	98,48	91,90% to 99,92%	39,60
> 91.35	60,00	23,07% to 92,89%	100,0	94,50% to 100,0%	
> 93.90	40,00	7,107% to 76,93%	100,0	94,50% to 100,0%	
> 95.50	20,00	1,026% to 62,45%	100,0	94,50% to 100,0%	

Tabla 6 Sensibilidad y especificidad IRM-4

IRM-4	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI	Likelihood ratio
> 1.050	100,0	56,55% to 100,0%	1,515	0,07772% to 8,096%	1,015
> 2.950	100,0	56,55% to 100,0%	4,545	1,239% to 12,53%	1,048
> 5.350	100,0	56,55% to 100,0%	6,061	2,382% to 14,57%	1,065
> 6.500	100,0	56,55% to 100,0%	7,576	3,279% to 16,54%	1,082
> 7.450	100,0	56,55% to 100,0%	9,091	4,233% to 18,45%	1,100
> 7.950	100,0	56,55% to 100,0%	10,61	5,233% to 20,31%	1,119
> 8.500	100,0	56,55% to 100,0%	12,12	6,272% to 22,14%	1,138
> 9.950	100,0	56,55% to 100,0%	15,15	8,444% to 25,69%	1,179
> 10.95	100,0	56,55% to 100,0%	16,67	9,570% to 27,43%	1,200
> 11.50	100,0	56,55% to 100,0%	18,18	10,72% to 29,15%	1,222
> 13.90	100,0	56,55% to 100,0%	19,70	11,89% to 30,84%	1,245
> 15.90	100,0	56,55% to 100,0%	21,21	13,08% to 32,51%	1,269
> 17.00	100,0	56,55% to 100,0%	22,73	14,29% to 34,17%	1,294
> 18.50	100,0	56,55% to 100,0%	24,24	15,51% to 35,81%	1,320
> 19.15	100,0	56,55% to 100,0%	25,76	16,75% to 37,43%	1,347
> 19.65	100,0	56,55% to 100,0%	27,27	18,00% to 39,04%	1,375
> 20.50	100,0	56,55% to 100,0%	28,79	19,27% to 40,64%	1,404
> 21.05	100,0	56,55% to 100,0%	30,30	20,55% to 42,22%	1,435
> 21.85	100,0	56,55% to 100,0%	31,82	21,85% to 43,79%	1,467
> 23.30	100,0	56,55% to 100,0%	33,33	23,16% to 45,34%	1,500
> 24.15	100,0	56,55% to 100,0%	34,85	24,48% to 46,89%	1,535
> 24.40	100,0	56,55% to 100,0%	36,36	25,81% to 48,42%	1,571
> 25.40	100,0	56,55% to 100,0%	37,88	27,15% to 49,94%	1,610
> 26.65	100,0	56,55% to 100,0%	39,39	28,50% to 51,45%	1,650
> 28.15	100,0	56,55% to 100,0%	42,42	31,24% to 54,44%	1,737
> 29.75	100,0	56,55% to 100,0%	43,94	32,63% to 55,92%	1,784
> 30.30	100,0	56,55% to 100,0%	45,45	34,02% to 57,38%	1,833
> 32.95	100,0	56,55% to 100,0%	46,97	35,43% to 58,84%	1,886
> 35.75	100,0	56,55% to 100,0%	48,48	36,85% to 60,29%	1,941
> 37.30	100,0	56,55% to 100,0%	50,00	38,27% to 61,73%	2,000
> 38.70	100,0	56,55% to 100,0%	51,52	39,71% to 63,15%	2,063
> 38.90	100,0	56,55% to 100,0%	53,03	41,16% to 64,57%	2,129
> 39.85	100,0	56,55% to 100,0%	54,55	42,62% to 65,98%	2,200
> 40.75	100,0	56,55% to 100,0%	56,06	44,08% to 67,37%	2,276
> 41.40	100,0	56,55% to 100,0%	59,09	47,05% to 70,13%	2,444
> 42.90	100,0	56,55% to 100,0%	60,61	48,55% to 71,50%	2,538
> 47.30	100,0	56,55% to 100,0%	62,12	50,06% to 72,85%	2,640
> 51.40	100,0	56,55% to 100,0%	63,64	51,58% to 74,19%	2,750
> 54.30	100,0	56,55% to 100,0%	65,15	53,11% to 75,52%	2,870
> 58.30	100,0	56,55% to 100,0%	66,67	54,66% to 76,84%	3,000
> 62.50	100,0	56,55% to 100,0%	68,18	56,21% to 78,15%	3,143
> 66.50	100,0	56,55% to 100,0%	69,70	57,78% to 79,45%	3,300
> 70.20	100,0	56,55% to 100,0%	71,21	59,36% to 80,73%	3,474
> 74.95	100,0	56,55% to 100,0%	72,73	60,96% to 82,00%	3,667
> 78.90	100,0	56,55% to 100,0%	74,24	62,57% to 83,25%	3,882
> 87.90	100,0	56,55% to 100,0%	75,76	64,19% to 84,49%	4,125
> 101.3	100,0	56,55% to 100,0%	77,27	65,83% to 85,71%	4,400
> 108.0	100,0	56,55% to 100,0%	78,79	67,49% to 86,92%	4,714
> 111.0	100,0	56,55% to 100,0%	80,30	69,16% to 88,11%	5,077
> 120.0	100,0	56,55% to 100,0%	81,82	70,85% to 89,28%	5,500
> 145.8	100,0	56,55% to 100,0%	83,33	72,57% to 90,43%	6,000
> 166.7	100,0	56,55% to 100,0%	84,85	74,31% to 91,56%	6,600
> 179.4	100,0	56,55% to 100,0%	86,36	76,07% to 92,66%	7,333
> 197.0	80,00	37,55% to 98,97%	86,36	76,07% to 92,66%	5,867
> 246.4	80,00	37,55% to 98,97%	87,88	77,86% to 93,73%	6,600
> 296.2	80,00	37,55% to 98,97%	89,39	79,69% to 94,77%	7,543
> 309.8	80,00	37,55% to 98,97%	90,91	81,55% to 95,77%	8,800
> 330.6	80,00	37,55% to 98,97%	92,42	83,46% to 96,72%	10,56
> 416.6	60,00	23,07% to 92,89%	92,42	83,46% to 96,72%	7,920
> 488.5	60,00	23,07% to 92,89%	93,94	85,43% to 97,62%	9,900
> 498.5	60,00	23,07% to 92,89%	95,45	87,47% to 98,76%	13,20
> 524.0	60,00	23,07% to 92,89%	96,97	89,61% to 99,46%	19,80
> 608.8	60,00	23,07% to 92,89%	98,48	91,90% to 99,92%	39,60
> 4489	60,00	23,07% to 92,89%	100,0	94,50% to 100,0%	
> 12758	40,00	7,107% to 76,93%	100,0	94,50% to 100,0%	
> 33904	20,00	1,026% to 62,45%	100,0	94,50% to 100,0%	

Ilustración 2 Curvas ROC de IRM-4 y IOTA-ADNEX



Area under the ROC curve	
AUC	0,9788
Std. Error	0,01922
CI 95%	0,9411 to 1,000
P value	0,0004

Area under the ROC curve	
AUC	0,9576
Std. Error	0,02969
CI 95%	0,8994 to 1,000
P value	0,0007

Al comparar el área bajo la curva de dichos métodos (AUC 0,97 vs. 0,95 IC 95%), no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

Luego del análisis estadístico, de los datos recabados en las historias clínicas, de las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente por patología anexial en nuestro servicio concluimos que, ambas pruebas resultaron fácilmente reproducibles en nuestro medio, los dos tuvieron un excelente especificidad y valor predictivo negativo para la valoración de la patología anexial, se encontraron diferencias en la sensibilidad, evidenciándose mayor sensibilidad para el método IOTA-ADNEX. El punto de corte óptimo para la población estudiada fue de 15% para IOTAADNEX y 167 para IRM-4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos modelos predictivos estudiados en este trabajo ($p < 0,05$, CI 95%).

Discusión

Si bien el uso de la ecografía ginecológica es el método estándar para el estudio de los tumores anexiales en conjunto con el uso de biomarcadores como el CA 125, y en los últimos años, el empleo del Índice ROMA, aún no contamos con algún modelo predictivo que refleje con mayor precisión los resultados anatomopatológicos de los tumores anexiales, pero tanto IOTA-ADNEX como el uso del IRM-4 son métodos fáciles de emplear y sin costo adicional que

brindan información útil para el abordaje terapéutico de cada paciente. Concluimos que el método a emplear debe adecuarse a las condiciones del centro tratante, y el resultado obtenido debe interpolarse a cada paciente en particular.

Bibliografía

1. Sandoval Paredes, J., Sandoval Paz, C., Jara Vásquez, C. and Sanz Camargo, M., 2022. Características histopatológicas de las tumoraciones anexiales. [online] Scielo.org.pe. Available at: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000400007>
2. Estadísticas - Incidencia. (2022). Retrieved 28 August 2022, from <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia> (2022). <https://isg.org.ar/wp-content/uploads/2018/12/Registro-Provincial-de-Tumoresde-Mendoza.pdf>
3. Dearing, A., Aletti, G., McGree, M., Weaver, A., Sommerfield, M., & Cliby, W. (2007). How Relevant Are ACOG and SGO Guidelines for Referral of Adnexal Mass?.
4. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, Gray RN, McCrory DC. Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No. 130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290- 02-0025.) AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. February 2006.
5. Consenso nacional intersociedades sobre manejo de las masas anexiales - Diciembre de 2012. (2012).
6. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, Testa AC, Franchi D, Van Calster B, Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jan;41(1):9-20. doi: 10.1002/uog.12323. PMID: 23065859.
7. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, Van Holsbeke C, Fruscio R, Czekierdowski A, Jurkovic D, Savelli L, Vergote I, Bourne T, Van Huffel S, Valentin L. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasoundbased logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Aug;36(2):226-34. doi: 10.1002/uog.7636. PMID: 20455203.
8. Campos C, Sarian LO, Jales RM, Hartman C, Araújo KG, Pitta D, Yoshida A, Andrade L, Derchain S. Performance of the Risk of Malignancy Index for Discriminating Malignant Tumors in Women With Adnexal Masses. *J Ultrasound Med.* 2016 Jan;35(1):143-52. doi: 10.7863/ultra.15.01068. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26657746.

Servicio de Ginecología, Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, Provincia de Mendoza, Argentina

Pérdida de oportunidades en la demora del diagnóstico y tratamiento, con estimación de eventos evitables, en el Síndrome Antifosfolípido Obstétrico Primario (SAFOP). De la teoría a la realidad.

TRABAJO PRESENTADO A PREMIO COMO
MEJOR TRABAJO LIBRE DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Autores:

Sebastián Udry^{1,2,3}; Gabriela de Larrañaga²; Silvia Perés Wingeyer²; Diego Santiago Fernández Romero¹; Federico Aranda², Voto Liliana⁴ y José Omar Latino¹.

Objetivo

Identificar y cuantificar el impacto en la demora del diagnóstico y tratamiento en pacientes con Síndrome Antifosfolípido Obstétrico Primario (SAFOP), en términos de tiempo y eventos asociados.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo observacional de cohorte. Pacientes: 99 mujeres asistidas desde 2008 hasta 2020 en nuestros centros, que presentaron diagnóstico de SAFOP (acorde a guías internacionales), y que fueron estratificadas considerando dos etapas de status diagnóstico:

Etapla 1: Pacientes solo con criterio clínico de SAFOP (aún no diagnosticadas). Es decir, aquellas pacientes que presentaron: a) Al menos 3 abortos de menos de 10 semanas, b) Al menos un aborto mayor de 10 semanas y/o c) Un nacimiento de <34 semanas debido a preeclampsia, eclampsia y/o insuficiencia placentaria.

Etapla 2: mismas pacientes ahora con criterio de laboratorio positivo que confirma el diagnóstico.

Se registró el número de eventos obstétricos/trombóticos en **Etapla 1** y se lo comparó con el número de eventos obstétricos/trombóticos en **Etapla 2**.

Las pacientes con diagnóstico de SAFOP (Etapla 2) fueron tratadas con aspirina 100 mg/día + heparina de bajo peso molecular (HBPM) 40 mg/ día. Se utilizó una prueba no paramétrica para comparar datos cuantitativos y la prueba de chi-cuadrado o Fisher para comparar proporciones. Se realizaron análisis de regresión logística binaria para evaluar la asociación entre los resultados perinatales entre ambos grupos. Se calcularon las razones de probabilidad (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % para evaluar la fuerza de la asociación. Se consideró que $P < 0,05$ indicaba significación estadística.

Resultados:

En la **Etapa 1** (solo criterio clínico positivo) se registraron 134 embarazos: 41,8% (56/134) nacidos vivos y 58,2% (78/134) pérdidas de embarazo. En la Etapa 2 se identificaron 99 embarazos: 82,9% (82/99) nacidos vivos y 17,2% (17/99) perdidas de embarazo. Sin registro de eventos tromboticos ni de otras complicaciones obstétricas. [ODDS= 6,71 (IC 95%: 3,59 – 12,55), $p < 0,0001$].

Se identificaron un total de 87 eventos prevenibles asociados a SAFOP: 46 abortos, 32 fetos muertos, 9 prematuros y 1 evento trombotico.

El tiempo transcurrido entre la Etapa 1 y la Etapa 2 fue de 4,27 años \pm 3,58 (rango: 0- 21 años). Se estimó una cifra de 20,37 eventos evitables por año/100 pacientes en Etapa 1.

Conclusiones:

La demora en el diagnóstico de pacientes con SAFOP lleva a la ocurrencia de eventos obstétricos y tromboticos. Esta pérdida de tiempo resulta en pérdida de vidas prevenibles. Es importante remarcar que tanto el sub-diagnostico, como el sobrediagnostico generan impacto sobre el sistema de salud pública.

Numero de Citas: 32

Palabras Claves: Aborto Recurrente, Síndrome Antifosfolípido, Trombosis, Perdida de Embarazo.

Introducción

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), tales como anticoagulante lúpico (AL) y/o anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y/o anticuerpos anti β 2Glicoproteína I (a β 2GPI), y clínica trombotica y/o morbilidad obstétrica. Los últimos criterios revisados para SAF incluyen la trombosis vascular (SAF trombotico) y la morbilidad durante el embarazo (SAF Obstétrico) (criterios del consenso de Sapporo revisados en Sídney en el año 2006).

Durante el embarazo los eventos clínicos descritos en el criterio de Sídney son: Pérdidas de embarazo después de la semana 10 , preeclampsia precoz, insuficiencia placentaria y 3 pérdidas de embarazo recurrentes de menos de 10 semanas de gestación. La pérdida fetal no recurrente antes de la 10ma semanas se atribuye más comúnmente a otras causas, como la portación de aberraciones cromosómicas a nivel del embrión (factores genéticos), ciertas alteraciones anatómicas del útero, algunas disfunciones endocrinológicas, etc.

Existe un sub-diagnostico en SAF debido a diversas razones, que incluyen desconocimiento, falta de formación profesional, falta de técnicas diagnósticas acordes, falta de articulación sistema de emergencia-sistema asistencial, fallas en las historias clínicas unificadas, etc. Conocer este Síndrome, resulta fundamental en la formación académica de todos los obstetras, ya que como vimos, se asocia con morbilidad obstétrica.

Recientemente Randin y colaboradores publicaron en “Journal of rare Diseases” un análisis en el cual se demuestran que el retraso en el diagnóstico de este síndrome que impacta directamente sobre la salud física y psíquica de la mujer y la familia, estaría directamente ligado al desconocimiento por parte del personal médico de esta patología, su diagnóstico y tratamiento. Cabe destacar que en nuestro país no existen datos sobre el sub-diagnóstico de esta patología y cuáles podrían ser las posibles causas de este subdiagnostico.

Significado y originalidad de la propuesta

El SAF obstétrico afecta a una porción de la sociedad en edad reproductiva impactando, por lo tanto, sobre el sistema de salud pública, comprometiendo de forma directa la calidad de vida de cientos de mujeres y teniendo un elevado costo en la salud física y psíquica de los individuos que la padecen.

Objetivos, Materiales y Métodos

Objetivo: Identificar y cuantificar el impacto en la demora del diagnóstico y tratamiento en pacientes con Síndrome Antifosfolípídico Obstétrico Primario (SAFOP), en términos de tiempo y eventos asociados.

Materiales y Métodos:

DISEÑO

Estudio retrospectivo observacional de cohorte.

POBLACIÓN

99 mujeres asistidas desde 2008 hasta 2020 en nuestros centros (estudio Multicentrico), que presentaron diagnóstico de SAFOP (acorde a guías internacionales), y que fueron estratificadas considerando dos etapas de status diagnóstico:

Etapa 1/ Grupo 1: Pacientes solo con criterio clínico de SAFOP (aún no diagnosticadas). Es decir, aquellas pacientes que presentaron: a) Al menos 3 abortos de menos de 10 semanas, b) Al menos un aborto mayor de 10 semanas y/o c) Un nacimiento de <34 semanas debido a preeclampsia, eclampsia y/o insuficiencia placentaria. Todas las pacientes pertenecientes a este grupo, presentaron diagnóstico de SAFOP en el futuro.

Etapa 2 / Grupo 2: las mismas pacientes ahora con criterio de laboratorio positivo que confirma el diagnóstico. Ver Figura N°1.

Se registró el número de eventos obstétricos/trombóticos en Etapa 1 y se lo comparó con el número de eventos obstétricos/trombóticos en Etapa 2. A los eventos sucedidos durante la etapa 1, se los clasifíco como **EVENTOS PREVENIBLES** (Figura N°1)

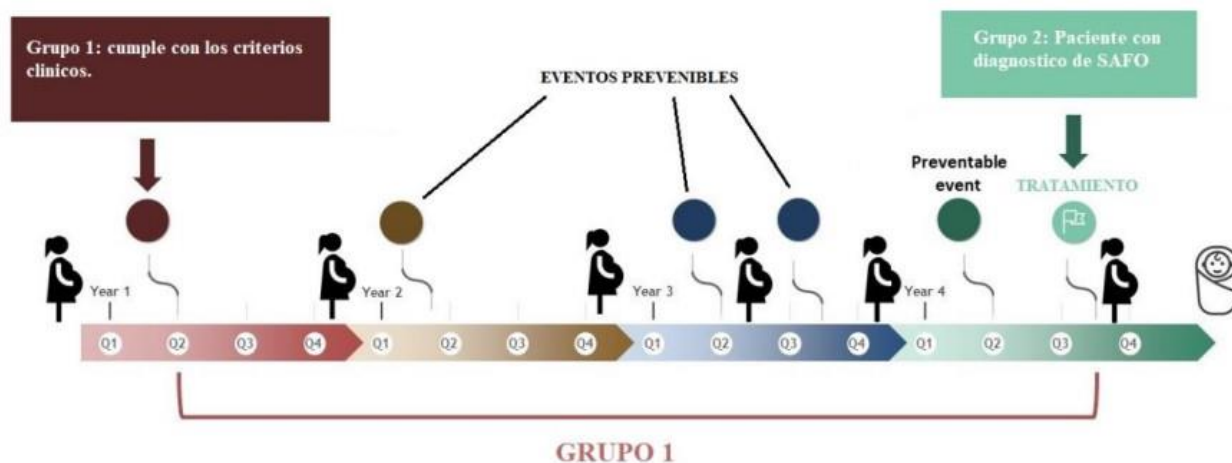


Figura N°1: línea temporal de las pacientes, donde se grafica las 2 etapas descritas en el texto. Etapa N°1: pacientes con criterio clínico, pero que no presentan resultados de laboratorio para SAF. Etapa N°2: Pacientes con criterio clínico, a las cuales se las estudio y como resultado presentaron diagnostico de SAFOP.

Para evaluar el impacto del tratamiento en el embarazo y de esta forma evaluar el impacto de la pérdida de oportunidades, comparamos los resultados perinatales de las pacientes del grupo 1 vs. grupo 2. Las pacientes del grupo 2 que quedaron embarazadas fueron tratadas solo con el tratamiento estándar para el SAF obstétrico, que incluye dosis bajas de aspirina (LDA) 100 mg/día + una dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HBPM) 40 mg/día desde el diagnóstico de embarazo. Los pacientes del grupo 1 no utilizaban tratamiento para el SAF.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que fueron diagnosticadas con Síndrome antifosfolípídico obstétrico Primario
- Pacientes mayores de 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Falta de datos para evaluar variables y/o falta de temporalidad de los datos

MUESTREO

Secuencial: se ingresaron a todas las pacientes con SAFOP que fueron atendidas en los centros de estudio y cumplieron con los criterios de inclusión.

MÉTODOLOGIA DEL ESTUDIO

Se buscaron los datos de pacientes con SAFOP en historias clínicas de las instituciones. Se estableció una base de datos de Excel, con todos los datos y variables de las pacientes. Se realizó una evaluación estadística a través del programa SPSS 15.0 comparando las diferentes etapas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Se utilizó una prueba no paramétrica para comparar datos cuantitativos y la prueba de chi-cuadrado o Fisher para comparar proporciones. Se realizaron análisis de regresión logística binaria para evaluar la asociación entre los resultados perinatales entre ambos grupos. Se calcularon las razones de probabilidad (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 % para evaluar la fuerza de la asociación. Se consideró que $P < 0,05$ indicaba significación estadística.

PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los datos sensibles relacionados al paciente estarán al resguardo de la confidencialidad y privacidad como así también de los datos surgidos de la investigación, mediante codificación de los mismos. Solamente tendrán acceso a estas informaciones los investigadores directamente relacionados al ensayo, los integrantes del Comité de Docencia y del Comité de Ética y autoridades competentes. Todos estos aspectos son tenidos en cuenta según las normativas de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos UNESCO 1997, Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos UNESCO 2003, la Declaración Universal sobre Bioética, Derechos Humanos UNESCO 2005 y de la Declaración de Helsinki, versión 2008 y guía para Investigaciones en Salud Humana (GISH), resolución 1480/2011 MSN.

LABORATORIO

Los criterios de laboratorio para SAF incluyen títulos moderados/altos de anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG o IgM (> 40 GPL o MPL o $>$ percentil 99) y/o anticuerpos anti Beta-2-Glicoproteína-1 (a β 2GPI) IgG o IgM ($>$ percentil 99) y/o anticoagulante lúpico (LA), al menos dos veces con 12 semanas de diferencia. Se utilizaron ensayos de cribado para detectar LA de acuerdo con las directrices internacionales actuales (1). Los títulos ≥ 80 GPL o MPL para aCL o ≥ 80 AU para a β 2GPI se definieron arbitrariamente como títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) según publicaciones anteriores.

Las mujeres se clasificaron según la positividad de aPL en las categorías de laboratorio de la siguiente manera: triple positivo para aPL (LA+, aCL+ y a β 2GPI+), doble positivo para aPL (LA+ y aCL+ o LA+ y a β 2GPI+, o aCL+ y a β 2GPI+) y positivo simple para aPL (LA+ o aCL+, o a β 2GPI+).

Resultados

ANÁLISIS GENERAL

Este estudio incluyó a 99 mujeres diagnosticadas con SAFOP [mediana de edad: 32 años; (28-37 años)]. Las características demográficas, de laboratorio y clínicas al momento del diagnóstico se describen en la Tabla 1 y la Tabla 2.

<i>Numero de Pacientes</i>	<i>(n=99)</i>	<i>%</i>
Edad al diagnostico	32 (28-37)	
Indice de Masa corporal	24,1 (21,9 – 27,2)	
<i>Pacientes que presentaron eventos asociados al SAFO:</i>		
a) Aborto temprano (<10 semanas)	71	71,7%
b) Aborto tardío (10 a 20 semanas)	33	33,3%
c) Feto Muerto >20 semanas	47	47,5%
Nacido vivo	41	41,4%
Restricción de Crecimiento	21	21,2%
Preeclampsia Precoz	18	18,2%
<i>Extracriterios clínicos</i>		
livedo reticularis	5	5,1%
Plaquetopenia	2	2,0%
<i>Criterio de diagnostico</i>		
Criterio 1	30	30,7%
Criterio 2	61	61,6%
Criterio 3	8	8,1%

Criterio 1: tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación, **Criterio 2:** Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a partir de la décima semana de gestación, **Criterio 3:** Uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: (i) eclampsia o preeclampsia severa definida según las definiciones estándar, o (ii) características reconocidas de insuficiencia placentaria

<i>Numero de pacientes</i>	<i>(n=99)</i>	<i>%</i>
Anticoagulante Lupico	59	59,6%
aCL titulos (GPL/MPL) IgM>40	12	12,1%
aCL titulos (GPL/MPL) IgG>40	30	30,3%
Altos títulos de aCL (GPL/MPL) >80	9	9,1%
aβ2GPI titulos (UG/UM) IgM>40	11	11,1%
aβ2GPI titulos (UG/UM) IgG>40	22	22,2%
High aβ2GPI titulos (UG/UM)>80	9	9,1%
Altos títulos de aβ2GPI y/ o aCL	18	18,2%
Perfil de anticuerpos		
Simple positividad	78	78,8%
Doble positividad	11	11,1%
Triple positividad	10	10,1%

aCL: anticuerpos anticardiolipina; **aβ2GPI:** anticuerpos anti-beta-2-glicoproteina-1

Tabla 2: Características de laboratorio de los pacientes con SAFOP al momento del diagnóstico

Estas pacientes fueron evaluadas durante el tiempo en que aún pertenecían al Grupo 1. Durante este período: se registraron 134 embarazos; Entre estos, **41,8%** (56/134) fueron nacidos vivos y **58,2%** (78/134) fueron pérdidas de embarazo. Se registraron un total de 87 eventos relacionados con SAF: 46 abortos espontáneos, 32 pérdidas fetales y 9 partos prematuros antes de la semana 34 por preeclampsia o insuficiencia placentaria y una trombosis.

El tiempo medio de retraso diagnóstico (\pm DE) fue de 4,27 años \pm 3,58 y osciló entre 0 y 21 años). Se estimó una cifra de 20,37 eventos evitables por año/100 pacientes. En los centros de referencia se observó un menor tiempo de demora diagnóstica (tabla 3).

	Hospital General	Hospital especializado	<i>p</i>
Pacientes	78	21	
Tiempo de retraso diagnóstico (media +- SD)	5.08 (3,8)	1.29 (1.01)	<0.001

Tabla 3. Comparación del tiempo de demora diagnóstica entre pacientes atendidos en un Hospital General y en un Centro de referencia

Para evaluar el impacto del tratamiento en el embarazo y de esta manera evaluar el impacto de la pérdida de oportunidades, comparamos los resultados del embarazo entre el Grupo 1 y el Grupo 2 (Tabla 4). Encontramos que las pacientes del grupo 1 (sin tratamiento) se asociaron a Pérdidas Embarazo [ODDS= 6,71 (IC 95%: 3,59 – 12,55), $p < 0,0001$]. Las pacientes con perfil de aPL de alto riesgo presentaron peores resultados de embarazo en el grupo 1 (52,4% vs 79,3%) $p = 0,01$.

Total	
Grupo 1	Grupo 2
134 embarazos	99 embarazos
Aborto 34,3% (46/134)	Aborto 10,1% (10/99)
Feto Muerto 23,9% (32/134)	Feto Muerto 7,1% (7/99)
Perdida de embarazo 58,2% (78/134)	Perdida de embarazo 17,2% (17/99)
Nacidos Vivos 41,8% (56/134)	Nacido Vivo 82,9% (82/99)
ODDS= 6.71 (3.59 – 12.55), $p < 0.001$	
Embarazos con Altos títulos de anticuerpos	
Grupo 1	Grupo 2
29 Embarazos	24 Embarazos
Aborto 44,8% (13/29)	Aborto 16,7% (4/24)
Feto Muerto 34,5% (10/29)	Feto Muerto 16,7% (4/24)
Perdida de embarazo 79,3% (23/29)	Perdida de embarazo 33,3% (8/24)
Nacidos Vivos 20,7% (6/29)	Nacidos vivos 66,6% (16/24)
ODDS= 7.67 (2.23 – 26.39), $p < 0.001$	
Embarazos con bajos títulos de anticuerpos	
Grupo 1	Grupo 2
105 Embarazos	75 pregnancies
Aborto 31,4% (33/105)	Aborto 8,0% (6/75)
Feto Muerto 20,9% (22/105)	Feto muerto 4,0% (3/75)
Perdida de embarazo 52,4% (55/105)	Perdida de embarazo 12,0% (9/75)
Nacidos Vivos 47,6% (50/105)	Nacidos Vivos 88,0% (66/75)
ODDS= 8.07 (3.64-17.86), $p < 0.001$	

Tabla 4. Comparación de los resultados del embarazo entre el Grupo 1 y el Grupo 2

Discusión

El retraso en el diagnóstico representa uno de los principales retos en el campo de las enfermedades raras. Las pacientes afectadas por estas condiciones muchas veces deben esperar meses o años antes de tener el diagnóstico correcto. Las consecuencias sobre el estado de los pacientes son graves. Un diagnóstico precoz permite un tratamiento rápido y la reducción de eventos tromboticos y obstétricos, en pacientes que potencialmente son muy jóvenes, impactando tanto sobre la calidad de vida y la salud pública.

En este estudio, pudimos observar que las pacientes mientras se encontraban en el grupo 1 presentaban una incidencia de 20,37 eventos evitables por año/100 pacientes. Luego realizamos una evaluación de estas pacientes antes y después de su diagnóstico (Grupo 1 vs Grupo 2), en donde observamos que el tratamiento convencional, es muy efectivo en la prevención de eventos asociados a SAFO, y de esta manera se refuerza la importancia de realizar un diagnóstico, lo antes posible. Otro dato de suma importancia y no publicado anteriormente en nuestro país, es que nuestras pacientes tardan 4,27 años hasta tener diagnóstico, desde el momento en que cumplen con el criterio de Sydney. Es de suma importancia modificar esto, teniendo en cuenta que en otras regiones del mundo el retraso diagnóstico es menor a un año. Por otro lado, es importante remarcar que en nuestro análisis, cuando las pacientes fueron atendidas en hospitales que se especializan en esta patología, este tiempo se reduce a un año (como es en otras regiones del mundo); esto nos hace pensar que este retraso podría estar ligado a el desconocimiento por parte del personal médico. En un estudio realizado por Randin, en donde se analizó las causas de este retraso diagnóstico, se concluyó que esta demora se debe principalmente a la falta de conocimiento de la mayoría de los médicos, que son incapaces de reconocer estas patologías [7]

Conclusiones

La demora en el diagnóstico de pacientes con SAFOP lleva a la ocurrencia de eventos obstétricos y tromboticos. Esta pérdida de tiempo resulta en eventos prevenibles. Esta demora en el diagnóstico se podría deber principalmente a la falta de conocimiento de la mayoría de los médicos, que son incapaces de reconocer estas patologías. Es importante remarcar que tanto el sub-diagnóstico, como el sobrediagnóstico generan impacto sobre el sistema de salud pública.

Bibliografía

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295–306.
2. Massimo Radin , Silvia Grazietta Foddai, Alice Barinotti, Irene Cecchi , Elena Rubini , Savino Sciascia and Dario Roccatello. Reducing the diagnostic delay in Antiphospholipid Syndrome over time: a real world observation. *J Rare Dis* (2021) 16:280 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01906-1>

3. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj*. 1997;314(7076):253-7.
4. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2981-5.
5. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology*. 2010;49(2):281-8. doi:10.1093/rheumatology/kep373.
6. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology*. 2011;50(9):1684-9. doi:10.1093/rheumatology/ker139.
7. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester lowdose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*. 2011;117(25):6948-51. doi:10.1182/blood-2011-02-339234.
8. Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(6):1195-9. doi:10.3899/jrheum.081194.
9. Simchen MJ, Dulitzki M, Rofe G, Shani H, Langevitz P, Schiff E et al. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(12):1428-33. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01236.x.
10. De Carolis S, Botta A, Santucci S, Garofalo S, Martino C, Perrelli A et al. Predictors of pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome: a review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2010;38(2-3):116-24. doi:10.1007/s12016-009-8144-z.
11. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thrombosis research*. 2009;123(3):482-7. doi:10.1016/j.thromres.2008.03.012.
12. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti AT, Gervasi MT et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis care & research*. 2010;62(3):302-7. doi:10.1002/acr.20098.
13. Ruffatti A, Calligaro A, Del Ross T, Favaro M, Tonello M, Banzato A et al. Riskbased secondary prevention of obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(7):741-3. doi:10.1177/0961203312446388.
14. Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;112(4):727-35. doi:10.1160/TH14-03-0191.

15. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(5):525 e1- e12. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.026.
16. Latino JO, Udry S, Aranda FM, Peres Wingeyer SDA, Fernandez Romero DS, de Larranaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus*. 2017;26(9):983-8. doi:10.1177/0961203317692432.
17. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
18. Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, Laskin CA, Merrill JT, Guerra MM et al. Brief Report: Changes in Antiphospholipid Antibody Titers During Pregnancy: Effects on Pregnancy Outcomes. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(8):1964-9. doi:10.1002/art.39668.
19. Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Greaves M. Marked variation in antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationships to pregnancy outcome. *Human reproduction*. 1999;14(1):224-8.
20. Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fabregues F, Cervera R et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *American journal of reproductive immunology*. 2001;46(4):274-9.
21. De Carolis S, Santucci S, Botta A, Salvi S, Degennaro VA, Garufi C et al. The relationship between TORCH complex false positivity and obstetric outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(7):773-5. doi:10.1177/0961203312447866.
22. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2018. doi:10.1055/s-0038-1632388.
23. Del Papa N, Vaso N. Management of antiphospholipid syndrome. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2010;2(4):221-7. doi:10.1177/1759720X10365969.
24. de Larranaga GF, Forastiero RR, Carreras LO, Alonso BS. Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome. *Thrombosis research*. 1999;96(1):19-25.
25. De Carolis S, Botta A, Salvi S, di Pasquo E, Del Sordo G, Garufi C et al. Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment? *Autoimmunity reviews*. 2015;14(9):760-2. doi:10.1016/j.autrev.2015.04.010.
26. Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: A systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(5):446-71. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.008.

27. Devreese KM. Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk. *Thrombosis research*. 2012;130 Suppl 1:S37-40. doi:10.1016/j.thromres.2012.08.270.
28. Knight CL, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *Open access rheumatology : research and reviews*. 2017;9:37-53. doi:10.2147/OARRR.S87828.
29. Song Y, Wang HY, Qiao J, Liu P, Chi HB. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chinese medical journal*. 2017;130(3):267- 72. doi:10.4103/0366-6999.198934.
30. Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, Lachassinne E, Stirnemann J, Boffa MC et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *Journal of reproductive immunology*. 2012;94(2):222-6. doi:10.1016/j.jri.2012.02.004.
31. Riancho-Zarrabeitia L, Daroca G, Munoz P, Lopez-Hoyos M, Haya A, MartinezTaboada VM. Serological evolution in women with positive antiphospholipid antibodies. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(3):397-402. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.05.001.
32. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(1):30-3. doi:10.3899/jrheum.120157.

1. Consultorio de Enfermedades Autoinmunes, Trombofílicas y Embarazo, Hospital de Agudos "Dr. Carlos G. Durand", Av. Díaz Vélez 5044, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
2. Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Dr. Francisco J. Muñiz", Uspallata 2272, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
3. Sección de Enfermedades Raras, Centro de investigación "Fundación Respirar", Av. Cabildo 1548, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
4. Departamento Materno Infantil, Hospital de Agudos "Hospital Fernandez", Av Cerviño 3356, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Escuela FASGO

Cursos Disponibles

Síndrome de Ovarios Poliquísticos a lo largo de la Vida: Desde Intraútero hasta la Postmenopausia.

Su abordaje Práctico.



Directoras
Dra. Graciela Schabelman y
Dra. Graciela Lewitan

Qué debemos saber y hacer en Osteopenia y Osteoporosis



Directora
Dra. Mabel Martino

Hacia la Erradicación del Cáncer Cervical

Tamizaje - Vacunación y Manejo de las Lesiones Precursoras

Las respuestas a los Problemas Diarios del Ejercicio Profesional



Directores
Prof. Tit.
Dr. Silvio Tatti
Doc. Aut.
Dra. Laura Fleider

Restricción del Crecimiento Intrauterino



Director
Dr. Nicolás Ávila

Preservación de la Fertilidad en Pacientes Oncológicas
¿Qué debe saber el Tocoginecólogo?



Director
Dr. Luis Auge

Asfixia Intrauterina



Director
Dr. Roberto Votta

Embarazo Múltiple



Director
Dr. Lucas Otaño

El Ginecólogo en la Atención de la Adolescente



Directoras
Dra. Graciela Lewitan y
Dra. Graciela Schabelman

Consultas Frecuentes en la Urgencia Ginecológica



Directores
Prof. Tit.
Dr. Silvio Tatti
Doc. Aut.
Dra. Laura Fleider

Escuela FASGO

Cursos Disponibles

Principios de Uroginecología

Los problemas de
la práctica diaria



Directora
Dra. Marta
Ledesma

El Ginecólogo Ante la Patología Mamaria



Director
Dr. Jorge
Bustos

Oncología Ginecológica



Director
Dr. Gonzalo
Franco

Abdomen Agudo Ginecológico por Abordaje Mínimamente Invasivo



Directora
Dra. Matilde
Quaranta

Endocrinología Ginecológica y Reproductiva



Directora
Dra. Belén
Pérez Lana

Doppler Básico para Tocoginecología

¿Cómo Interpreto y Resuelvo?



Director
Dr. Nicolás
Ávila

Dolor pelviano crónico.
Nuevos conceptos
sobre diagnóstico y
tratamiento



Director
Dr. Alejandro
González

**Inicio Inmediato: El alumno se
inscribe y cursa a su ritmo**
Conozca los Programas e inscribese en
<http://cursos.fasgo.org.ar>

<http://cursos.fasgo.org.ar>

Consensos FASGO

<http://consensos.fasgo.org.ar>

Jornadas, Cursos y Otras Actividades

<http://jornadas.fasgo.org.ar>

Info FASGO

<http://info.fasgo.org.ar>