



REVISTA FASGO

DIRECTOR: Dr. Horacio Crespo

SECRETARIOS DE REDACCIÓN: Dr. Claudio Schiavi
Dra. María Fernanda Vázquez
Dr. Bernardo Kupferberg

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2013-2015

PRESIDENTE: Dr. Raúl Winograd

VICEPRESIDENTE: Dr. Samuel Seiref

SECRETARIO GENERAL: Dr. Héctor Bolatti

PROSECRETARIO GENERAL: Dr. Héctor Scaravonati

TESORERO: Dr. Osvaldo Yoma

PROTESORERO: Dr. René Di Mónaco

SECRETARIO DE ACTAS: Dr. Pedro Daguerre

DIRECTOR DE PUBLICACIONES: Dr. Mariano Grilli

VOCALES TITULARES: Dr. Enrique Elli
Dra. Diana Della Latta

VOCALES SUPLENTE: Dr. Jesús Daniel Aguirre
Dra. Patricia Cingolani
Dr. Roberto Castaño
Dra. María Sebastiana Sánchez

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

TITULARES: Dr. David Cornejo
Dr. Constantino Mattar
Dr. Eugenio Villarroel

SUPLENTE: Dr. Gustavo Vampa
Dr. Fernando Giayetto
Dr. Marcelo Kolar

TRIBUNAL DE HONOR

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

SUPLENTE: Dr. Ricardo Cuevas
Dr. Guillermo Díaz Ortego
Dra. Mercedes Persoglia

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

PRESIDENTE: Dr. Francisco Gago

DIRECTOR: Dr. Jorge Novelli

ACTIVIDADES EVALUATIVAS: Dr. Martín Etchegaray Larruy

COMITÉ NACIONALES

REPRESENTANTES ANTE EL MINISTERIO DE SALUD

Dra. Eugenia Trumper
Dr. Leonardo Kwiatkowski
Dr. Osvaldo Yoma

COMITÉ SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Coordinador: Dr. Roberto Sanguinetti
Integrantes: Dra. Eugenia Trumper
Dra. Rosana González

REPRESENTANTE COMITÉ ASUNTOS LEGALES

Dr. Julio Firpo

REPRESENTANTE COMITÉ EJERCICIO PROFESIONAL

Dr. Jorge Elías

REPRESENTANTE COMITÉ DE RESIDENTES

Dr. Martín Etchegaray Larruy

REPRESENTANTE COMITÉ VIOLENCIA DE GÉNERO

Dra. Diana Galimberti

COMITÉ DE MORTALIDAD MATERNA

Coordinador: Dr. Horacio Crespo
Integrantes: Dr. Héctor Bolatti
Dr. Daniel Lipchak
Dr. Leonardo Kwiatkowski
Dr. Carlos Ortega Soler

REPRESENTANTE ANTE FIGO

Dr. Jorge Novelli

EXECUTIVE BOARD FIGO

Dr. Néstor Garello

REPRESENTANTE ANTE FLASOG

Dr. René del Castillo

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EDUCACIÓN A DISTANCIA FASGO XXI

COORDINADORA GENERAL: Dra. Olga Susana Álvarez

DIRECTORES DE ÁREA:

Ginecología:

Dra. Blanca Campostrini

Obstetricia:

Dr. Eduardo Valenti
Dr. Leonardo Kwiatkowski

Mastología:

Dr. Francisco Gago

ESCUELA ARGENTINA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR: Dr. Roberto Bocanera

DIRECTOR HONORARIO: Dr. Antonio Lorusso

DIRECTORES DE ÁREA

Ginecología: Dr. Pedro Daguerre

Obstetricia: Dr. Hector Bolatti

COORDINADORES DE ÁREA:

Ginecología: Dr. Felipe Jofré

Dra. Mabel Martino

Obstetricia: Dra. Claudia Travella

Dra. Doris Rodríguez Vidal

FASGO: Av. Córdoba 1646 5º piso Of. 201 (1055) Buenos Aires, Argentina
Telefax: (54-11) 4812-8800/3656 - E-mail: fasgo@fasgo.org.ar Web: www.fasgo.org.ar
Editorial ASCUNE Hnos. Bulnes 1985 2º piso Dto. "5" (1425) Buenos Aires, Argentina
Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601 - E-mail: info@editorialascune.com - Web: www.editorialascune.com

Contenidos

ISSN 15-4028-5528

VOLUMEN 13 - Nº 2 - OCTUBRE 2014

TRABAJOS ORIGINALES

CONGRESO FASGO 2013

MEJOR TRABAJO LIBRE GINECOLOGÍA

Localización celular de HER-2/neu y β -catenina: Relevancia en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama y su correlación cuando las células sufren una situación de estrés 50

Ciocca Leonardo A.
Gago Francisco E.

MEJOR TRABAJO LIBRE OBSTETRICIA

Falla reproductiva recurrente sin causa aparente. ¿Y ahora...factor masculino? 55

Latino José Omar
Udry Sebastián Pablo
Aranda Federico
Becker Carlos
Allami Carlos

MENCIÓN ESPECIAL

Características anatomopatológicas y variables asociadas en un estudio sobre 4.436 pacientes del Registro Cáncer de Mama (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM) 72

Naso Bibiana
Müller Perrier Gerardo
Castaño Roberto
Barchuk, Sabrina;
Avegno Angela

MEJOR TRABAJO LIBRE MÉDICOS RESIDENTES

Análisis de Colestasis Intrahepática del embarazo en mujeres asistidas en HPMI 2011-2012 85

Uñate Vanesa María



Localización celular de HER-2/neu y β -catenina: Relevancia en el pronóstico de pacientes con cáncer de mama y su correlación cuando las células sufren una situación de estrés

CIOCCA LEONARDO A.
GAGO FRANCISCO E.



LUGAR DE REALIZACIÓN: Instituto de Medicina Experimental y Biología de Cuyo, Centro de Ciencia y Técnica (CCT)-National Research Council, Mendoza, Argentina.

Leo Ciocca: leo_ciocca@hotmail.com>



Las células tumorales mamarias muestran interacción entre las proteínas β -catenina y HER-2, ambas cooperan mutuamente induciendo tumores mamarios en ratones transgénicos. Además β -catenina interactúa con HSP27. Reportamos una sorprendente expresión conjunta entre β -catenina/HER-2 en la membrana de células de ratones transgénicos (en contraste al cáncer mamario en humanos en donde la β -catenina frecuentemente aparece en el citoplasma).

Destacamos la relevancia clínica de la asociación entre β -catenina/HER-2 en nuestros bancos de tumores mediante inmunohistoquímica. Estas pacientes no recibieron terapia anti HER-2 específica. En glándulas mamarias "normales" adyacentes al tumor, la β -catenina se expresó solo en la membrana celular (HER-2 se hallaba ausente). En lesiones hiperplásicas y en carcinomas in situ la β -catenina aparece en la membrana y el citoplasma, y algunas células pierden su expresión. HER-2 aparece en carcinomas in situ solamente. En los carcinomas invasores la β -catenina aparece: a) en la membrana celular (completamente rodeando las células tumorales) o b) como una inmunotinción de la membrana fragmentada con o sin gránulos citoplasmáticos.

Interesantemente en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivas, cuando los tumores expresaron β -catenina en forma de inmunotinción en la membrana de manera continua hubo una fuerte asociación con buen pronóstico. Para explorar la dinámica de interacción entre β -catenina/HER-2, examinamos el comportamiento de estas proteínas cuando células MCF-7 fueron expuestas a una situación de estrés (administración de cadmio: Cd). El Cd indujo un cambio de localización de β -catenina desde la membrana celular hacia el citoplasma, a concentraciones que afectaron la supervivencia celular a largo plazo. HER-2 también se vio afectada por la administración del Cd, la proteína permaneció en la membrana celular pero su expresión se incrementó significativa-

mente en el citoplasma. Estos estudios muestran los nexos existentes entre β -catenina y HER-2 y representan un paso hacia una era mayor individualización en conceptos diagnósticos/terapéuticos en cáncer mamario.

INTRODUCCIÓN

Una interacción directa entre β -catenina con HER-2 se ha descrito en células con cáncer mamario (Biochem Biophys Res Commun 208:1067, 1995). La desregulación simultánea de ambas mediante señales Wnt entre β -catenina y HER-2 cooperan para inducir tumores de glándulas mamarias en ratones transgénicos. (J Biol Chem 277:22692, 2002).

Usando un modelo de MMTV-c-neu ratón transgénico, hallamos una sorprendente co-expresión de β -catenina y HER-2 en células tumorales, la ausencia de CAV-1 en el estroma tumoral no posee efecto en la expresión o localización β -catenina y HER-2. Ambas proteínas aparecen localizadas en la superficie celular durante el desarrollo tumoral y en su progresión.

Estos hallazgos contrastan en relación a lo hallado en los tejidos tumorales humanos donde la mayoría de las veces la β -catenina se expresa en el citoplasma, y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general fueron significativamente menores para pacientes expresando β -catenina en el citoplasma solamente (no en la superficie celular) (Cell Stress and Chaperones 13:207, 2008).

OBJETIVOS

Evaluar si la localización celular de la proteína β -catenina se halla relacionada con el pronóstico de la enfermedad en pacientes con cáncer mamario HER-2 positivas.

Explorar la dinámica de la co-localización de β -catenina y HER-2 y examinar el comportamiento de estas dos proteínas en células MCF-7 expuestas a una situación de estrés: Administración de Cadmio (Cd)

PACIENTES Y MÉTODOS

Tejido neoplásico mamario humano. Secciones tisulares fueron analizadas de nuestros bancos de tejido mamario neoplásico de pacientes con enfermedad Estadio I a III, con cánceres operables en una sola institución entre junio de 1985 a junio de 1999. De las 516 pacientes, 173 presentaron material suficiente para el análisis de HER-2 y β -catenina. El estudio fue llevado a cabo de acuerdo a nuestra ética de investigación aprobada por un Comité de Ética.

Inmunohistoquímica (IHQ). Secciones tisulares teñidas con hematoxilina y eosina fueron seleccionadas para su estudio histopatológico y secciones tisulares seriadas para su análisis por IHQ. (Cell Stress and Chaperones 13:207, 2008).

Un anticuerpo policlonal purificado murino dirigido contra un péptido sintético de la oncoproteína HER-2 (21N) fue utilizado a una dilución de 1:100. Un anticuerpo monoclonal murino anti β -catenina, cat. no. 18-0226 (Zymed) fue utilizado a una dilución de 1:400. La inmunotinción fue evaluada en secciones completas tisulares en extensión, intensidad y localización por dos investigadores experimentados en doble ciego para evaluar la evolución del tumor.

Desacuerdos (<10%), frecuentemente relacionados a la intensidad de la tinción fueron resueltos por consenso. En estas muestras HER-2 fue considerada positiva cuando se observó una tinción completa en las membranas celulares de más de 10% de las células tumorales. (Arch. Pathol. Lab. Med. 131:18-43, 2007).

Estudios de células en cultivos cancerosas humanas MCF-7 fueron sometidas a 0, 5, 10, 25, 50 y 100 μ M de CdCl₂ (sin suero bovino fetal) durante 3 horas. Niveles intracelulares de Cd fueron determinados por espectrometría electrotermica de absorción atómica. (ETAAS). Las células fueron estudiadas mediante un ensayo citotóxico (MTT assay), ensayos de apoptosis (TUNEL), ensayos asociados a la senescencia por β -galactosidasa y por IHQ y western blotting.

Análisis estadísticos. Los análisis estadísticos fueron completados realizando el programa (Graph Pad Software, San Diego, CA.).

Un ensayo a dos colas pareadas fue utilizado para el análisis de los datos, una $p < 0,05$ fue considerada significativa.

RESULTADOS

Fig. 1. Fotografías representativas de biopsia de cáncer colónico y mamario fueron teñidas mediante inmunohistoquímica para revelar β -catenina y HER-2. **A.** Colon normal mostrando β -catenina mayormente en la superficie celular. **B.** Control negativo usando un isótopo unido tiñendo un carcinoma de colon. **C.** Control positivo mostrando β -catenina en los núcleos y en el citoplasma de células cancerosas **D.** carcinoma ductal in situ (mama) mostrando β -catenina en la membrana celular. **E.** Sección seriada de D, inmunoteñida para revelar HER-2. **F.** carcinoma mamario apocrino mostrando fuertemente β -catenina en gránulos apicales. **G.** Sección seriada de F, inmunoteñida para mostrar HER-2. **H.** Carcinoma mamario invasor, expresión de β -catenina en el citoplasma de las células tumorales. **I.** Sección seriada de H, inmunoteñida para revelar HER-2 (en la membrana celular y en citoplasma) **J.** Carcinoma mamario mucinoso invasor, expresión de β -catenina en el citoplasma de las células tumorales. **K.** Sección seriada de J, inmunoteñida para revelar HER-2 (principalmente en los núcleos celulares) **L.** carcinoma mamario invasor mostrando expresión de β -catenina en las membranas de las células tumorales. **M.** Sección seriada de L, inmunoteñida para revelar HER-2. Estas imágenes fueron tomadas con un microscopio Nikon Eclipse E200 ($\times 10-60$ objetivos). La inmunoreactividad positiva aparece como depósitos marrones y las secciones fueron teñidas con hematoxilina para revelar los núcleos celulares. Figs. magnificadas: A-B: bar = 90 μ m; C: bar = 25 μ m; D, E: bar = 40 μ m; F, G: bar = 55 μ m; H-M: bar = 35 μ m.

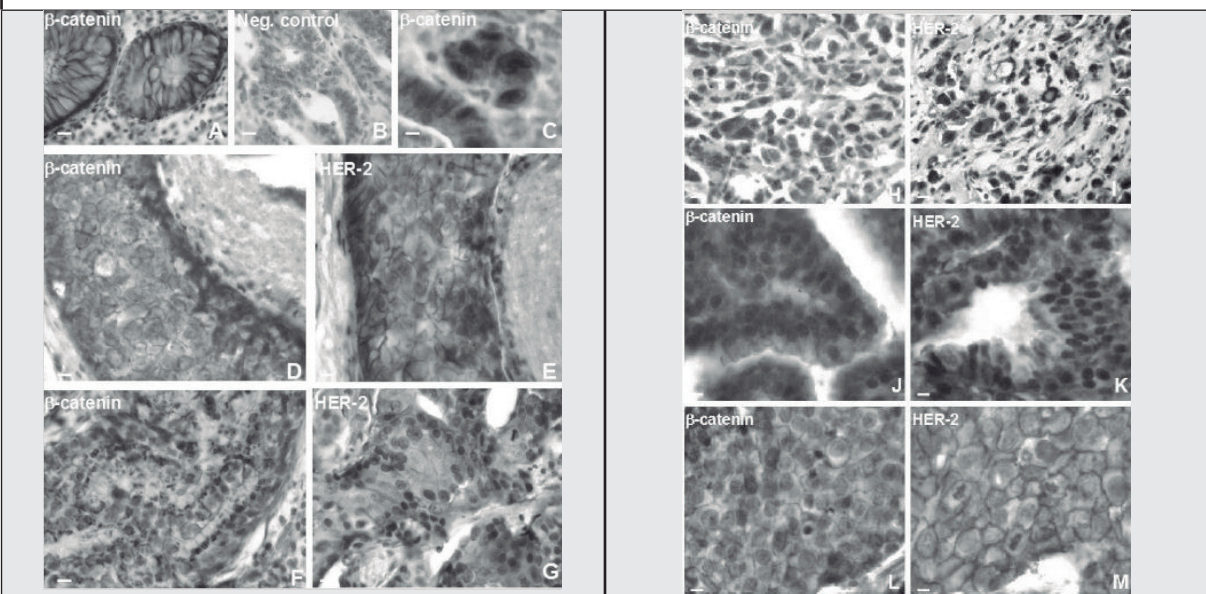


Fig. 2. Curvas de supervivencia de acuerdo a la expresión de β -catenina en la membrana celular o en otras localizaciones (n = 52). Ambas: SLE y SG muestran diferencias significativas. Log-rank (Mantel-Cox) test $P = 0.0008$ para SLE, y $P = 0.003$ para SG (95% CI).

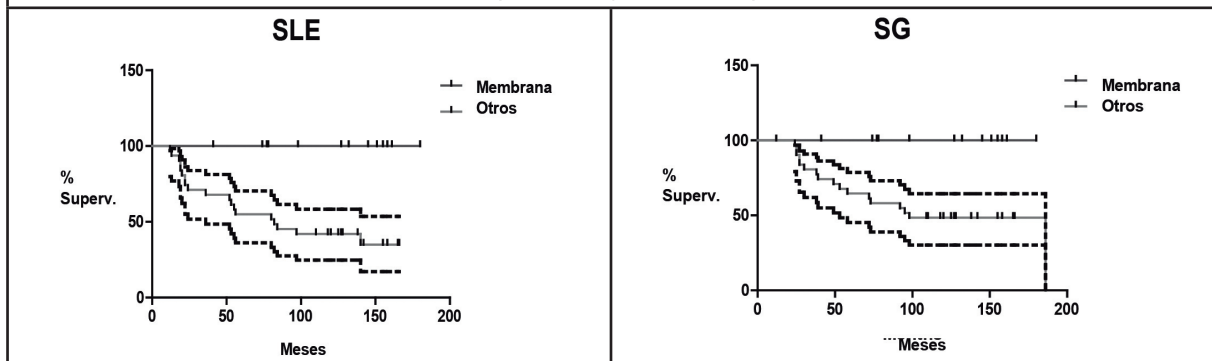


Fig. 3. Respuesta de las células MCF-7 a la administración del Cd. **A.** Exposición al Cd determinado por ETAAS. **B.** Fracción de supervivencia por ensayo clonogénico. **C.** Viabilidad celular por MTT. **D.** Gráfico de regresión no lineal. **E.** Apoptosis evaluada por TUNEL. **F.** Senescencia asociada al ensayo de β-galactosidasa. Los resultados representan ± 3 sem. de experimentos, post Dunnett test, a= 0.05, P <0.001 (***) , P <0.01 (**) and P <0.05 (*).

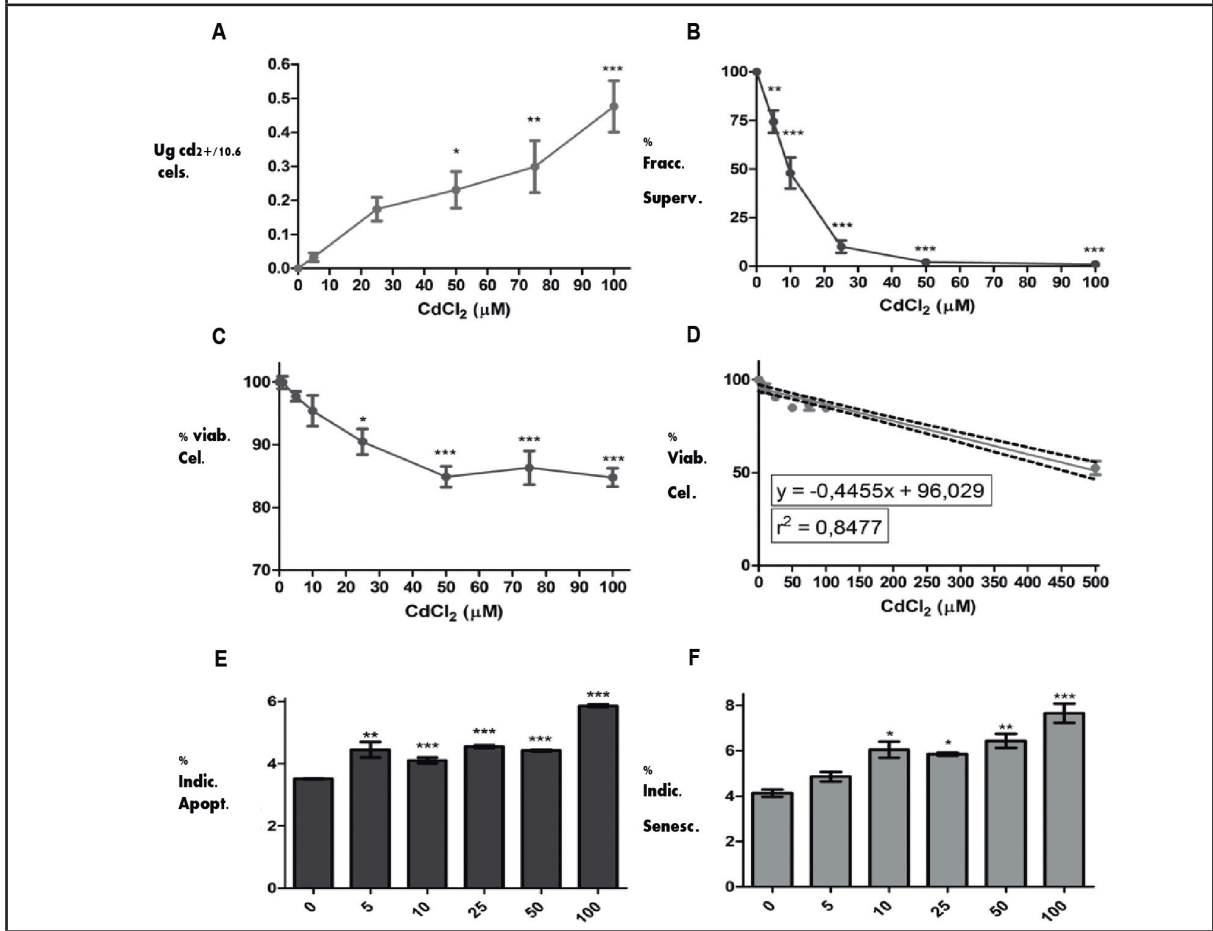


Fig. 4. Inmunohistoquímica revela la modulación coordinada del seguimiento de β-catenina y HER-2 seguidas de la administración de Cd a células MCF-7. **A.** Expresión de β-catenina en la membrana celular en células controles sin tratamiento. **B.** β-catenina aumentada en el citoplasma luego de la administración de Cd. **C.** Luego de 50 mM de administración de Cd hay cúmulos celulares que mantienen la β-catenina en la membrana (izquierda) mientras otras expresan la proteína mayormente en el citoplasma, en la región perinuclear (derecha). **D.** Expresión de HER-2 en células control sin tratamiento. **E.** HER-2 aparece en la membrana y en el citoplasma de células tumorales luego de la administración de Cd. **F.** HER-2 en citoplasma (región perinuclear) luego de administración de 50 mM. Estas imágenes fueron tomadas con un microscopio Nikon Eclipse E200 (×10–60). La inmunoreactividad positiva aparece como depósitos marrones y las secciones fueron teñidas con hematoxilina para revelar los núcleos celulares.

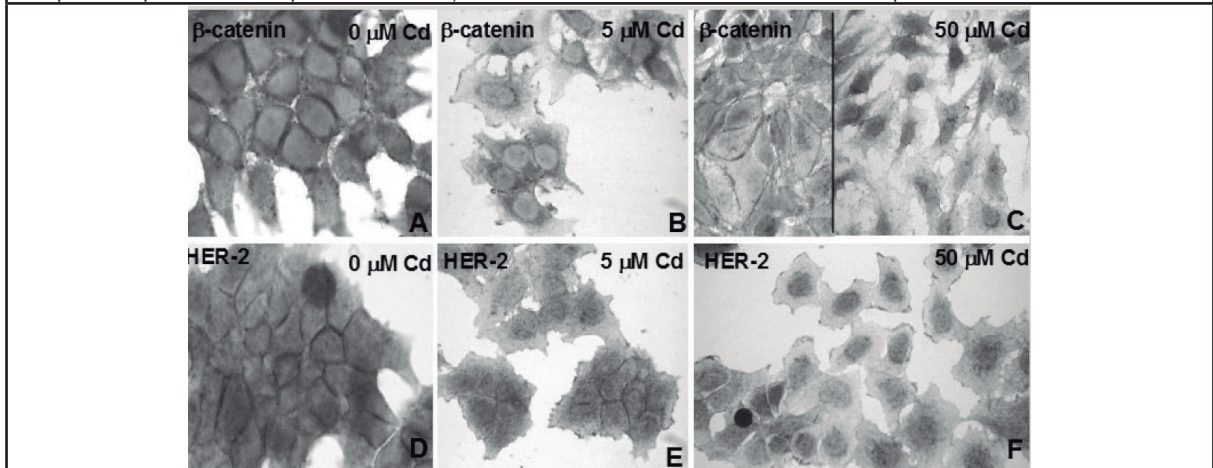
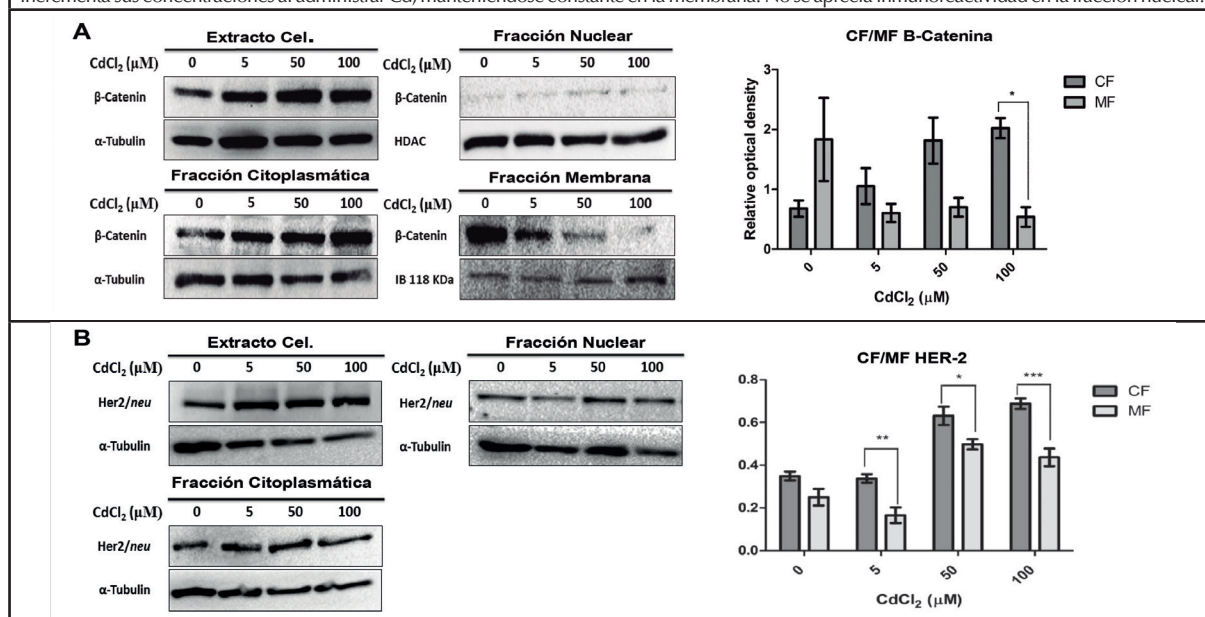


Fig. 5. (Abajo) El análisis mediante Western blot de subpoblaciones celulares MCF-7, efectos del cadmio en la expresión de β -catenina y HER-2. A. Incremento en el contenido de β -catenina causado por la administración de Cd, mayormente en el citoplasma (obtenido mediante centrifugación, excluyendo la fracción nuclear y citoplasmática) β -catenina significativamente disminuye en la membrana seguida de una administración de Cd. B. HER-2 incrementa sus concentraciones al administrar Cd, manteniéndose constante en la membrana. No se aprecia inmunoreactividad en la fracción nuclear.



CONCLUSIONES

En pacientes con cáncer mamario HER-2 positivas cuando los tumores expresan β -catenina en forma de inmunotinción continua existió una fuerte asociación con buen pronóstico.

El Cd induce un cambio de ubicación de esta última desde la membrana celular al citoplasma, a concentraciones que afectan la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA:

- Kanai Y, Ochiai A, Shibata T, Oyama T, Ushijima S, Akimoto S, Hirohashi S. c-erbB-2 gene product directly associates with beta-catenin and plakoglobin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Mar 28; 208(3):1067-1072.
- Ochiai A, Akimoto S, Kanai Y, Shibata T, Oyama T, Hirohashi S. c-erbB-2 gene product associates with catenins in human cancer cells. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1994 Nov 30; 205(1):73-78.
- Simoni R.D., Hill R.L., Vaughan M., Carbohydrate Metabolism: Glycogen Phosphorylase and the Work of Carl F. and Gerty T. Cori J. *Biol. Chem.* 2002 277: e18.
- Ciocca D, R, Cuello carrion F.D., Restall C., Anderson R.I., Absence of stromal caveolin-1 alters heat shock protein expression in spontaneous mammary tumors driven by Her2/neu expression in caveolin-1 null mice Cambridge, MA, USA. Workshop: Workshop on Extracellular Chaperones and their Plasma Antibodies; 2010 Cell Stress Society International
- Bocanegra V, Manucha W, Peña MR, Cacciamani V, Vallés PG (2010) Caveolin-1 and Hsp70 interaction in microdissected proximal tubules from spontaneously hypertensive rats as an effect of Losartan. . 28(1):143-155.
- Calderwood SK, Khaleque A, Sawyer DB, Ciocca DR (2006) Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci.* 31, 164-172
- Ciocca DR, Oesterreich GC, Chamness GC, McGuire WL, Fuqua SAW (1997) Heat shock protein 27,000 (HSP 27): Biological and clinical implications. *J Natl Cancer Inst* 85, 1558-1570.

La expresión de HER-2 también fue modificada por la exposición al Cd, la proteína permaneció en la membrana celular, pero su expresión aumentó considerablemente en el citoplasma.

Estos estudios señalan los nexos entre β -catenina y HER-2. Representan un paso hacia el futuro, hacia una era de mayor individualización en conceptos diagnósticos/terapéuticos en cáncer mamario.

- Bausero MA, Bharti A, Page DT, Perez KD, Eng JWL, Jantschitsch C, Kindas-Muegge I, Ciocca D, Asea A (2006) Silencing the hsp25 gene eliminates migration capability of the highly metastatic murine 4T1 breast adenocarcinoma cell. *Tumor Biol* 27, 17-26.
- Gago FE, Tello OM, Diblasi AM, Ciocca DR (1998) Integration of estrogen and progesterone receptors with pathological and molecular prognostic factors in breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 67(x):431-437.
- Ciocca DR, Calderwood SK (2005) Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive and treatment implications. *Cell Stress & Chaperones.* 10, 86-103
- Ciocca DR, Gago FE, Fanelli MA, Calderwood SA (2006) Co-expression of steroid hormone receptors (estrogen receptor α and/or progesterone receptors) and Her2/neu: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102, 32-40.
- Garrido C, Brunet M, Didelot C, Zermati Y, Schmitt E, Kroemer G (2006) Heat shock proteins 27 and 70. Anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties. *Cell Cycle* 5(22):2592-2601.
- Guy CT, Webster MA, Schaller M, Parsons TJ, Cardiff RD, Muller WJ (1992) Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10578-10582.
- Hu J, Shao S, Song Y, Zhao J, Dong Y, Gong L, Yang P (2010) Hepatocyte growth factor induces invasion and migration of ovarian cancer cells by decreasing the expression of e-cadherin, beta-catenin, and caveolin-1. *Anat Rec (Hoboken)* 293(7):1134-1139.



Falla reproductiva recurrente sin causa aparente. ¿Y ahora... factor masculino?

LATINO JOSÉ OMAR
UDRY SEBASTIÁN PABLO
ARANDA FEDERICO
BECKER CARLOS
ALLAMI CARLOS

INTRODUCCIÓN

Los factores fetales y maternos son igualmente importantes para establecer y mantener la anastomosis arterio-venosa materno/placentaria. La trombofilia materna está asociada a disfunción vascular placentaria, aumentando el riesgo de complicaciones obstétricas. Por lo tanto, nuestra hipótesis sostiene que la contribución paterna de ciertas mutaciones en genes asociados a trombosis, cumpliría un rol importante en la fisiopatología de la Falla Reproductiva Recurrente (FRR).

Objetivo: Evaluar la posible participación de los factores trombofílicos paternos más relevantes en la FRR en parejas estrictamente seleccionadas, sin causa aparente para estas pérdidas.

Población: Estudiamos 42 varones argentinos de parejas con diagnóstico de FRR sin causas gineco-obstétricas aparentes (clínicas, infecciosas, hematológicas o genéticas).

Materiales y Métodos: Cada uno fue genotipificado para las mutaciones Factor V Leiden (FVL) y Protrombina 20210A (PT20210), por Real Time PCR.

Las distribuciones genotípicas de FVL y PT20210 en estos pacientes fueron comparadas con las de un grupo de 200 hombres de la población general argentina (grupo contraste) mediante la prueba Chi Cuadrado o el test exacto de Fisher.

Resultados: observamos diferencias significativas en el genotipo heterocigota de FVL entre los grupo PRE y contraste (16.7% vs 3%; $p=0,014$), mientras que no las hubo respecto del genotipo heterocigota de PT20210 (2,4% vs 2,0%; $p=0,868$).

Así, el riesgo de desarrollar FRR para la portación paterna del FVL sería: OR=6.47 [2.06-20.39], $p<0.01$.

Conclusiones: La portación paterna de FVL conferiría un riesgo casi 7 veces mayor de sufrir FRR en parejas en las cuales las mujeres no evi-



LUGAR DE REALIZACIÓN: Consultorio de Enfermedades Autoinmunes, trombofílicas y embarazo. Htal. Gral. de Agudos Dr. Carlos G. Durand y Laboratorio de Hemostasia, Trombosis y Biología Molecular Asociada, Hospital F J Muñoz. Buenos Aires. Argentina



dencian causa aparente para dichas pérdidas, en comparación con varones de la población general argentina. Nuestros datos aportarían nuevas posibilidades diagnósticas y/o terapéuticas.

Bibliografía: 37 citas

ABSTRACT:

Introduction: Fetal and maternal factors may be equally important in the establishment and maintenance of the placental/ maternal arterio-venous anastomoses. Maternal thrombophilia is associated with placental vascular dysfunction, increasing the risk of obstetric complications. Therefore, our hypothesis holds that paternal contribution of some mutations in genes associated with thrombosis, would play an important role in the pathophysiology of Recurrent Reproductive Failure (RRF)

Objectives: To evaluate the possible involvement of most relevant paternal thrombophilic factors in RRF in partners strictly selected, with no apparent cause for these losses.

Population: We studied 42 Argentinean men of couples diagnosed with: RRF without apparent obstetric and gynecological cause (clinical, infectious, hematologic or genetic).

Materials and methods: Each one was genotyped for Factors V Leiden (FVL) and prothrombin 20210A (PT20210) mutation, by Real Time PCR. Genotypic distributions of FVL and PT20210 in the male group of RRF were compared with a group of 200 men from general Argentine population (contrast group), by chi-square test or Fisher's exact test.

Results: We observed significant differences in the FVL heterocigotic genotype between the groups PRE and contrast group (16.7% vs 3%, $p=0.014$) while there were none with respect to PT20210 heterocigotic genotype (2.4% vs 2.0%; $p=0.868$)

Thus, the risk of developing RRF for FVL paternal factor presence would be that of :OR= 6.47 2.06-20.39, $p<0.01$.

Conclusions: Paternal FVL factor presence would imply a risk almost 7 times higher of suffering from RRF in couples where the mother shows no apparent cause for such pregnancy losses, compared to males from the average Argentinean population. Our data would provide new diagnose or therapeutic possibilities to these cases.

Bibliography: 37 quotes

INTRODUCCIÓN

Históricamente se considera Pérdida Recurrente de Embarazo (PRE) a la pérdida consecutiva de 3 o más embarazos reconocidos clínicamente, afectando entre un 1% a un 2% del total de las mujeres en edad reproductiva^{1,2}. El riesgo de tener una nueva pérdida es del 30% luego de 2 pérdidas consecutivas y de un 33% luego de 3 pérdidas, en comparación con pacientes sin antecedentes obstétricos previos. Esto sugeriría la necesidad de estudiar a las pacientes luego de 2 pérdidas consecutivas¹.

Se han descripto diferentes etiologías para la PRE: 2-5% serían Factores Genéticos (en pacientes con más de 35 años esta alteración se vuelve más representativa), 10-15% Factores Anatómicos (tabiques uterinos, miomatosis, incompetencia ístmico-cervical, entre otras), 20% Inmuno Hematológicas (que incluye Síndrome antifosfolípido), 0,5-5% Infecciones, 17-20% Alteraciones Endocrinológicas y aproximadamente un 40-50% de las PRE no se asocian a ninguna de las anteriores etiologías descriptas y por lo tanto, serían consideradas idiopáticas o sin causa aparente¹⁻⁴. (Figura N°1). Por este motivo, a estos pacientes se les realizan los siguientes estudios: cariotipo parental, evaluación anatómica de pelvis, evaluación de patologías endocrinológicas y estudio de afecciones inmuno-hematológicas como trombofilias¹⁻³ (Tabla N°1).

Figura N°1: Etiologías en la pérdida recurrente de embarazo. (Figura tomada y modificada de Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. Ford HB, Schust DJ. Rev Obstet Gynecol 2009; 2:76-83.).

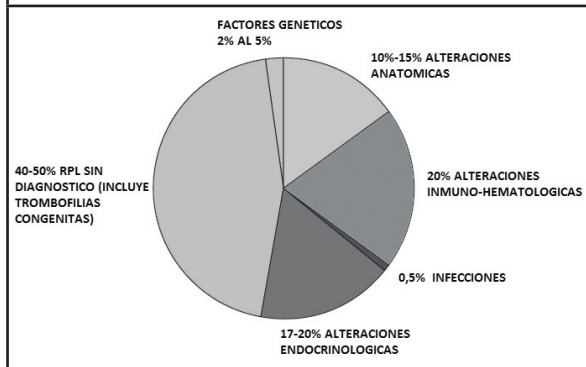


Tabla N°1: Evaluación diagnóstica de la pérdida recurrente de embarazo según etiología. (Figura tomada y modificada de Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. Ford HB, Schust DJ. Rev Obstet Gynecol 2009: 2:76-83).

EVALUACION DIAGNOSTICA DE PRE SEGUN ETIOLOGIA.	
ETIOLOGIA	PRUEBA DX SUGERIDA
1. GENETICA	CARIOTIPO PARENTERAL
2. ANATOMICA	ECOGRAFIA TV HISTEROSALPINGOGRAFIA
3. ENDOCRIONLOGICAS	-TSH Y ATPO -PROLACTINA SERICA -INSULINO RESISTENCIA -RESERVA OVARICA
4. INMUNO- HEMATOLOGICAS	SCREENING PARA SME ANTIFOSFOLIPIDO (ACA, B2GP1 Y AL)
5. TROMBOFILIAS CONGENITAS	PROTEINA C Y S, ANTITROMBINA, FACTOR V LEIDEN Y PROTROMBINA 20210.
6. INFECCIONES	NO SE RECOMIENDA EVALUACION, SALVO QUE PRESENTE EVIDENCIA DE ENDOMETRITIS O CERVICITIS O EN INMUNOCOMPROMETIDOS

El 40-50% de las PRE son sin causa aparente, nuestra propuesta refiere solicitar Factor V Leiden PATERNO en esta circunstancia

El Factor V Leiden, es una trombofilia congénita, pero...¿Qué es una trombofilia?

La trombofilia puede ser definida como una anomalía congénita o adquirida de la hemostasia que resulta en un incremento del riesgo de trombosis. Existen varias causas de trombofilias bien caracterizadas y aceptadas^{5, 6}:

Las trombofilias afectan, en conjunto, al 15% de la población general. Pueden ser adquiridas y hereditarias.^{4,5}

Las trombofilias adquiridas se pueden clasificar, desde el punto de vista didáctico, en circunstanciales y propiamente dichas; en las primeras se encuentran factores que al dejar de manifestarse hacen desaparecer la trombofilia, por ejemplo: obesidad, sedentarismo, inmovilización, lesión, endotelial, uso de anticonceptivos orales, embarazo y puerperio, neoplasias, traumatismos, sepsis, cirugías, etc. La causa más frecuente de trombofilia adquirida propiamente dicha es el Síndrome Antifosfolipídico⁴.

El Síndrome Antifosfolipídico (SAF), conocido como Síndrome de Hughes, es una entidad caracterizada por múltiples complicaciones del embarazo como aborto recurrente, preeclampsia severa, retardo de crecimiento intrauterino y desprendimiento de placenta normoinserata; también puede desarrollar complicaciones maternas como la trombosis arterial o venosa, en cualquier momento de la gestación, todo esto asociado a presencia de anticuerpos antifosfolipídicos^{6,7}.

En la población general la prevalencia de Anticuerpos Antifosfolipídicos es del 2% al 3%. La prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos en embarazadas con complicaciones vasculares es del 20%, versus sólo el 2% referido en el grupo control^{6,7}.

Existen criterios clínicos y de laboratorio para realizar el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico. Se requiere la presencia de por lo menos un criterio clínico y uno de laboratorio.^{6,7}

Los criterios han variado a través de los años. Hasta 1998, los criterios clínicos estaban representados por:

- Trombosis vascular:
 - Evidencia de uno o más eventos trombóticos arteriales o venosos por trombosis de pequeños vasos, confirmados por radiología, ultrasonografía, doppler o por anatomía patológica (sin evidencia de inflamación en la pared vascular)^{6,7}.
- Pérdida fetal recurrente:
 - 3 o más pérdidas fetales menores de 9 semanas.^{6,7}
- Trombocitopenia:
 - Menos de 150.000 plaquetas^{6,7}.

En 1998 se realizó el VIII Simposio Internacional de Anticuerpos Antifosfolipídicos en Sapporo, Japón; en dicho simposio se efectuó una conferencia de consenso y se propusieron nuevos criterios que fueron publicados en *Arthritis and Rheum.* Vol. 42 Nro.7 de Julio de 1999.⁵

Con respecto a los criterios clínicos se retiró un criterio netamente clínico, como es la trombocitopenia y se cambió el criterio pérdida fetal recurrente por el de morbilidad en el embarazo, quedando entonces representados los criterios clínicos de la siguiente manera:

- Trombosis vascular (con iguales características a la anterior)
 - Morbilidad en el embarazo
 - 1 o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal después de la 10ma. semana de gestación
 - 1 o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de las 34 semanas de la gestación, debido a preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria severa
 - 3 o más abortos espontáneos, consecutivos, inexplicables, antes de la 10ma. semana de gestación y habiendo excluido causas maternas, anatómicas, hormonales o cromosomopatía materna o paterna.^{6,7} Los criterios de laboratorio están representados por (Sydney 2004):^{6,7}
 - Anticuerpos Anticardiolipinas de isotipo IgG y/o IgM en sangre, presentes en títulos medios o altos (mayor de 40 unidades GPL o MPL) en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medidos con un estudio estandarizado de enzimoimmunoensayo.^{6,7}
 - Anticuerpos anti β_2 Glicoproteína I IgG y/o IgM en sangre, en títulos medios o altos (mayor de 40 unidades GPL o MPL) en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medidos con un estudio estandarizado de enzimoimmunoensayo.^{6,9}
 - Anticoagulante Lúpico presente en el plasma, en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de separación, detectados de acuerdo a la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, con los siguientes pasos:
 - Coagulación dependiente de fosfolípidos prolongada, demostrada por un test de screening: KPTT, tiempo de dilución del veneno de víbora Russell, tiempo de dilución de protrombina.^{6,7}
 - Falla para corregir la coagulación al agregar plasma normal (pobre en plaquetas).^{6,7}
 - Disminución de la corrección del tiempo de coagulación prolongado en el test de screening con el agregado de fosfolípidos.^{6,7}
- Exclusión de otras coagulopatías, por ejemplo: inhibidor del factor VIII.
- Entonces, actualmente, y tal vez hasta septiembre de 2013, cuando en Río de Janeiro se organice el XIV Congreso Internacional de Anticuerpos antifosfolipicos, el diagnóstico de S.A.F se realiza con la presencia de un criterio clínico y un criterio de laboratorio (presencia de anticuerpos Anticardiolipinas IgG y/o IgM, y/o Anticuerpos anti β_2 Glicoproteína I IgG y/o IgM y/o Anticoagulante Lúpico) en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia.⁶
- Las trombofilias hereditarias son causadas por anormalidades cuantitativas o cualitativas de proteínas específicas de la coagulación que llevan a un estado protrombótico. La mayoría de estos desórdenes se deben a una mutación en uno de los factores antitrombóticos fisiológicos. Las personas con trombofilia primaria poseen una tendencia determinada genéticamente al desarrollo de trombosis.^{4,5}
- Las más comunes son el Factor V Leiden, la mutación G20210A de la Protrombina, la mutación 4G/4G y 4G/5G del gen del PAI-1, y la variante termolábil de la enzima Metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR 677TT). Otras más raras son las deficiencias de Antitrombina (anteriormente denominada Antitrombina III), de Proteína C y de Proteína S.^{4,5,10}
- Las trombofilias hereditarias las podemos clasificar en 2 tipos:
- Con Déficit de la función: cuando se produce una disminución de alguno de los anticoagulantes fisiológicos.
 - Deficiencia de proteína C
 - Deficiencia de proteína S libre

- Deficiencia de antitrombina
- Hiperhomocisteinemia
- Con Ganancia de la función: Cuando aparecen en circulación sustancias que habitualmente no están presentes
 - Mutación del factor V "Leiden"
 - Mutación del gen del factor II (Protrombina) G20210A
 - Polimorfismo del PAI-1 mutación 4G/4G Y 4G/5G

Nos referiremos especialmente al Factor V Leiden (FVL) y a la Protrombina 20210 (II20210)

El **FVL** es uno de los defectos genéticos más frecuentes, encontrándose presente en un 2-15% de la población general, dependiendo de la raza¹²⁻¹⁴. La prevalencia varía considerablemente en diferentes poblaciones. Por ejemplo: se presenta en una prevalencia de 3 al 7% en la población caucásica. Se ha descrito en aproximadamente el 40% de los casos de trombosis venosa y fue descrita por primera vez en 1993. La mayor prevalencia de heterocigotas se encuentra en Europa, siendo extremadamente rara en Asia y África. Constituye un defecto autosómico dominante y resulta de una sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 1691 del gen del Factor V, lo que causa el reemplazo de la arginina de la posición 506 de la molécula del Factor V por una glutamina (FV 506G). Se denomina Factor V "Leiden" por la ciudad en la cual fue inicialmente descrita¹²⁻¹⁴.

Esta mutación, causa un Factor V con actividad procoagulante normal, pero su degradación se encuentra modificada. El FVL es inactivado a un ritmo 10 veces menor que el normal, y persiste en circulación por más tiempo, lo que determina un aumento en la producción de trombina y un estado protrombótico. Este defecto, por si solo incrementa de 5 a 20 veces el riesgo de trombosis a largo plazo, pero ese riesgo puede elevarse hasta 50 veces en presencia otros factores de riesgo como ingesta de anticonceptivos orales, cirugía, **embarazo**, traumatismos o deficiencias de proteínas C, S o antitrombina, lo que refuerza la idea de que la trombosis tiene una causa multifactorial y no es el resultado de un defecto aislado¹⁵⁻¹⁷.

La expresión clínica de esta mutación es extremadamente variable y está influenciada por una serie de factores, como ser: el número de alelos del FVL, la presencia de otras anomalías genéticas coexistentes y los factores de riesgo circunstanciales.

Las pacientes portadoras del FVL tienen mayor riesgo de pérdida fetal, sobre todo antes de las 28 semanas de embarazo, que las mujeres no portadoras. Se ha referido además, que los fetos que portan esta mutación tienen mayores posibilidades de ser abortados espontáneamente en relación a los controles que no tenían esta mutación²⁶.

Pero los trabajos que estudiaron la asociación entre el FVL y el aborto recurrente han sido contradictorios. Rai, y colaboradores, en el año 2002, realizaron un estudio prospectivo en el cual comparó 25 mujeres portadoras de esta mutación con historia de abortos recurrentes respecto de mujeres con Factor V normal con una historia obstétrica similar¹⁸. La tasa de recién nacidos vivos fue significativamente más baja en las mujeres con historia de aborto recurrente que presentaban el alelo FVL en comparación con aquellas que tenían un Factor V normal. En un meta-análisis que incluyó a 3.000 mujeres, la presencia de la mutación FVL, se asoció a un incremento significativo de aborto recurrente del primer trimestre (Odds Ratio: 2.1) y a una pérdida tardía recurrente (Odds Ratio: 7.8) y no recurrente (Odds Ratio: 3.2)¹⁸. Según una revisión sistemática de Kovalevsky, publicada en 2004, las pacientes portadoras de la mutación FVL y II20210 poseen el doble de riesgo de experimentar 2 ó más abortos en comparación con mujeres sin trombofilias¹⁹.

La II20210 es la segunda causa más frecuente de trombofilia hereditaria. Esta mutación está presente en el 2-3% de la población caucásica²⁰⁻²¹. Este defecto representa una sustitución G>A en el nucleótido 20210 en la región promotora del gen de la Protrombina, lo que lleva a un aumento de los niveles circulantes de Protrombina del 150-200%, y consecuentemente dos y tres veces mayor el riesgo de tromboembolismo²⁰⁻²¹. Su presencia no predispone a trombosis arteriales, aunque si coexiste con otras alteraciones, puede aumentar el riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular en gente joven²².

TROMBOFILIA, EMBARAZO Y FALLA REPRODUCTIVA RECURRENTE

Se cree que la trombofilia aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas, principalmente ligado a la disfunción vascular placentaria²³⁻²⁴.

Los factores fetales y maternos son igualmente importantes para establecer y mantener la anastomosis arterio-venosa materno/placentaria. La falta de mantenimiento de este delicado equilibrio en presencia de un estado de hipercoagulabilidad fetal puede resultar en infarto placentario, alteraciones en la distribución de los vasos sanguíneos fetales, y conducir eventualmente a un aborto espontáneo²⁵.

El FVL está implicado en la pérdida de embarazo y en abortos tanto esporádicos como recurrentes; y a un incremento en infartos placentarios en los casos en los que el feto posee esta mutación²⁶. Por lo tanto, la herencia de genes relacionados con la trombofilia de los progenitores puede ser relevante en la fisiopatología de la PRE y puede jugar un rol fundamental en el comportamiento placentario²⁷. La mayoría de la investigación realizada en busca de una conexión posible entre PRE y trombofilia se ha enfocado en los factores trombofílicos maternos y poco se ha centrado en la contribución paterna²⁸. Cabe recordar que tanto para el FVL como para la II20210, sus alelos son heredados en forma mendeliana autosómica dominante, por lo tanto, el feto puede poseerlos aún cuando los estudios maternos den resultados negativos. Tomando en cuenta esta base, hemos estudiado la posible asociación entre las trombofilias hereditarias más comunes paternas y la Falla Reproductiva Recurrente en un grupo estrictamente seleccionado de parejas sin posibles causas para esta complicación obstétrica.

OBJETIVOS. MATERIALES Y MÉTODOS

OBJETIVOS

Evaluar la posible participación de Factores Trombofílicos Paternos: Factor V Leiden y Pro-trombina 20210 en parejas con Falla Reproductiva Recurrente (FRR) sin causa aparente, estrictamente estudiadas.

Trabajo Observacional de Casos y Controles.

POBLACIÓN

La población consiste en 42 pacientes del sexo masculino, con FRR sin causa aparente conocida en su pareja. Ninguno de ellos realizó cambio de pareja entre las pérdidas de embarazo.

Todas las mujeres fueron analizadas en busca de cualquier causa potencial de FRR. Las parejas fueron seleccionadas para este estudio sólo si las mujeres no presentaban: anomalías uterinas, disfunciones endocrinológicas (síndrome de ovario poliquístico, disfunciones tiroideas o autoanticuerpos anti-tiroideos), trombofilia adquirida: Síndrome Antifosfolipídico descartando la presencia de anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-cardiolipinas y/o anticuerpos anti-β2Glicoproteína, trombofilia hereditaria: FVL, II20210, Polimorfismo del Pai-1, deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina, ni presentaban desórdenes cromosómicos fetales y/o parentales (aberraciones numéricas).

Por su parte, los hombres fueron estudiados para FVL y II20210.

Las distribuciones genotípicas de FVL y II20210 en el grupo masculino fueron comparadas con un grupo de 200 hombres pertenecientes a población general argentina (grupo de contraste), de los cuales ninguno había tenido un historial de trombosis venosa o arterial, o de enfermedades autoinmunes.

Todos los sujetos estudiados eran argentinos y compartían un mismo origen socio - étnico geográfico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Parejas con FRR representado por:
 - Abortos recurrentes
 - Feto Muerto
- Parejas Argentinas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de alguna otra causa posible de FRR en mujeres:
 - Alteraciones anatómicas
 - Alteraciones genéticas (en la pareja)

- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-cardiolipinas y/o anticuerpos anti-β2Glicoproteína I)
- Disfunciones endocrinológicas (síndrome de ovario poliquístico, disfunciones tiroideas y autoanticuerpos tiroideos)
- Trombofilias Congénitas (FVL; II 20210, Polimorfismo Pai-1, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S libre y deficiencia de antitrombina,)
- Rechazo de la firma del consentimiento

MUESTREO

Secuencial: se ingresaron a todas las pacientes que consultaron al centro de estudio y cumplieron con los criterios de inclusión.

TOMA DE LA MUESTRA Y MÉTODO DE ESTUDIO

Se extrajo sangre venosa sin estasis de los pacientes y se la recogió en tubos conteniendo EDTA. Posteriormente, se extrajo el ADN de leucocitos de sangre periférica mediante una técnica semi-automatizada utilizando el *High Pure PCR Template Preparation Kit for genomic DNA (Roche Diagnostics)*. Los genotipos para FVL y II20210 se determinaron mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) utilizando los kits de diagnóstico FactorV de Leiden y Factor II G20210A respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). En el grupo de contraste, se evaluó si las distribuciones genotípicas estaban en equilibrio Hardy-Weinberg. Las distribuciones genotípicas en el grupo de los casos fueron comparadas respecto de las del grupo de contraste mediante una prueba de Chi-cuadrado o un test exacto de Fisher. Se realizó una estimación del Odds Ratio (OR) para comprobar la fuerza de asociación entre los factores trombofílicos hereditarios paternos y el riesgo de desarrollar PRE. Una $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El consentimiento informado fue aprobado por un comité de Ética y un Comité de Docencia. 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.

PACIENTES CON FALLA REPRODUCTIVA RECURRENTE. VARIABLES ANALIZADAS

INFORMACIÓN SOBRE LAS PACIENTES

TABLA 1			
PACIENTES SEGÚN GRUPOS DE EDAD			
GRUPOS DE EDAD (EN AÑOS)	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
18 a 19	2	4,8	4,8
20 a 24	7	16,7	21,4
25 a 29	8	19,0	40,5
30 a 34	9	21,4	61,9
35 a 39	13	31,0	92,9
40 y más	3	7,1	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 2					
EDAD DE LAS PACIENTES - Estadísticos descriptivos					
VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD DE LAS PACIENTES	42	18	45	30,79	6,661

TABLA 3			
PACIENTES SEGÚN PESO			
PESO EN KG.	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
45 a 49	4	9,5	9,5
50 a 54	5	11,9	21,4
55 a 59	8	19,0	40,5
60 a 69	13	31,0	71,4
70 a 79	5	11,9	83,3
80 a 89	3	7,1	90,5
90 a 99	1	2,4	92,9
100-109	3	7,1	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 4					
PESO DE LAS PACIENTES - Estadísticos descriptivos					
VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PESO DE LAS PACIENTES	42	45	109	66,52	15,784

TABLA 5			
PACIENTES SEGÚN ALTURA			
ALTURA EN CM.	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
150 a 154	5	11,9	11,9
155 A 159	7	16,7	28,6
160 a 164	15	35,7	64,3
165 a 169	10	23,8	88,1
170 a 174	4	9,5	97,6
175 a 179	1	2,4	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 6					
ALTURA DE LAS PACIENTES - Estadísticos descriptivos					
VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
ALTURA DE LAS PACIENTES	42	149	177	162,33	6,335

TABLA 7			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS			
CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	3	7,1	7,1
2	17	40,5	47,6
3	9	21,4	69,0
4	7	16,7	85,7
5	6	14,3	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 8			
PACIENTES SEGÚN LA MEDIANA DE LA EDAD EN QUE OCURRIERON LA PÉRDIDAS DE EMBARAZO			
MEDIANA DE LA EDAD DE LAS PÉRDIDAS DE EMBARAZO	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
18 a 19	4	9,5	9,5
20 a 24	13	31,0	40,5
25 a 29	10	23,8	64,3
30 a 34	12	28,6	92,9
35 a 39	2	4,8	97,6
40 a 44	1	2,4	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 9					
EDAD MEDIANA DE LAS PACIENTES CUANDO OCURRIÓ LAS PÉRDIDAS DEL EMBARAZO.- Estadísticos descriptivos					
VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD MEDIANA DE LAS PACIENTES CUANDO OCURRIÓ LAS PÉRDIDAS DEL EMBARAZO	42	18	43	26,95	5,657

TABLA 10			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS			
CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
0	8	19,0	19,0
1	5	11,9	31,0
2	11	26,2	57,1
3	11	26,2	83,3
4	7	16,7	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 13			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TARDÍAS			
CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TARDÍAS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
0	23	54,8	54,8
1	10	23,8	78,6
2	6	14,3	92,9
4	3	7,1	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 11			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS			
CANTIDAD DE PERDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	5	14,7	14,7
2	11	32,4	47,1
3	11	32,4	79,4
4	7	20,6	100,0
Total	34	100,0	

a. No se consideran las pacientes que no han tenido pérdidas de embarazo tempranas.

TABLA 14			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TARDÍAS			
CANTIDAD DE PERDIDAS DE EMBARAZO TARDÍAS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	10	52,6	52,6
2	6	31,6	84,2
4	3	15,8	100,0
Total	19	100,0	

a. No figuran las que no han tenido pérdidas de embarazo tardías.

TABLA 12						
MEDIANA DE LA EDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS VS. CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS						
Recuento	CANTIDAD DE PÉRDIDAS TEMPRANAS					Total
	0	1	2	3	4	
18 a 19	2	0	2	0	0	4
20 a 24	2	2	1	6	2	13
25 a 29	2	0	4	2	2	10
30 a 34	2	3	3	1	3	12
35 a 39	0	0	0	2	0	2
40 a 44	0	0	1	0	0	1
Total	8	5	11	11	7	42

TABLA 15			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO			
RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
0	33	78,6	78,6
1	8	19,0	97,6
3	1	2,4	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 16			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO			
RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	8	88,90	88,9
3	1	11,1	100,0
Total	9	100,0	

a. No se consideran las pacientes que no han tenido recién nacidos a término

TABLA 17			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE PREMATUROS			
CANTIDAD DE PREMATUROS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
0	38	90,5	90,5
1	3	7,1	97,6
3	1	2,4	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 18			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE PREMATUROS ^a			
CANTIDAD DE PREMATUROS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	3	75,0	75,0
3	1	25,0	100,0
Total	4	100,0	

a. No se consideran las pacientes que no han tenido prematuros.

TABLA 19			
PACIENTES SEGÚN RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO			
RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NINGUNA	20	95,2	95,2
RCIU	1	4,8	100,0
Total	21	100,0	
SIN INFORMACIÓN ^a	21		

a. Debido a que no completó el embarazo en el momento que se podría detectar

TABLA 20			
PACIENTES SEGÚN DESPRENDIMIENTO NORMOINSERTO DE PLACENTA			
DESPRENDIMIENTO NORMOINSERTO DE PLACENTA	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	20	95,2	95,2
SÍ	1	4,8	100,0
Total	21	100,0	
SIN INFORMACIÓN ^a	21		
Total	42		

a. Debido a que no completó el embarazo en el momento que se podría detectar

TABLA 21			
PACIENTES SEGÚN RECIÉN NACIDOS DE BAJO PESO			
RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	21	100,0	100,0
Total	21		

TABLA 22			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE FETOS MUERTOS			
CANTIDAD DE FETOS MUERTOS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
0	29	69,0	69,0
1	8	19,0	88,1
2	2	4,8	92,9
4	3	7,1	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 23			
PACIENTES SEGÚN CANTIDAD DE FETOS MUERTOS			
CANTIDAD DE FETOS MUERTOS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
1	8	61,5	61,5
2	2	15,4	76,9
4	3	23,1	100,0
Total	13	100,0	

a. No se han considerado las pacientes que no presentaron fetos muertos.

TABLA 24			
PACIENTES SEGÚN HIPERTENSIÓN ARTERIAL			
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	42	100,0	100,0

TABLA 25			
PACIENTES SEGÚN PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL			
HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	39	92,9	92,9
SÍ	3	7,1	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 26			
PACIENTES SEGÚN HIPOTIROIDISMO			
HIPOTIROIDISMO	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	39	92,9	92,9
SÍ	3	7,1	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 27			
PACIENTES SEGÚN TABAQUISMO			
TABAQUISMO	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	30	71,4	71,4
SÍ	12	28,6	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 28			
PACIENTES SEGÚN CIRUGÍA OBSTÉTRICA PREVIA (CESÁREA)			
CIRUGÍA OBSTÉTRICA PREVIA (CESÁREA)	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	32	76,2	76,2
CESÁREAS	10	23,8	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 29			
PACIENTES SEGÚN TROMBOSIS EN MENORES DE 40 AÑOS			
TROMBOSIS EN MENORES DE 40 AÑOS	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	40	95,2	95,2
SÍ	2	4,8	100,0
Total	42	100,0	

HISTORIA FAMILIAR

TABLA 30			
PACIENTES SEGÚN PRESENCIA DE HISTORIA FAMILIAR			
HISTORIA FAMILIAR	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
TROMBOSIS PLACENTARIA	1	7,70	7,70
FALTA DE PROGRESIÓN	7	53,80	61,5
INFARTO Y NECROSIS	2	15,50	77,00
TROMBOSIS PLACENTARIA+ INFARTO INSUFICIENCIA VASCULAR	3	23,00	100,0
Total	13	100,0	

a. No se ha considerado las pacientes que no tienen historia familiar.

TABLA 31						
PACIENTES SEGÚN HISTORIA FAMILIAR VS. CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS						
HISTORIA FAMILIAR	CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS					Total
	1	2	3	4	5	
NO HAY	2	10	7	4	6	29
TROMBOSIS PLACENTARIA	0	1	0	0	0	1
FALTA DE PROGRESIÓN	0	5	0	2	0	7
INFARTO Y NECROSIS	0	0	1	1	0	2
TROMBOSIS PLACENTARIA+ INFARTO E INSUFICIENCIA VASCULAR	1	1	1	0	0	3
Total	3	17	9	7	6	42

TABLA 32						
PACIENTES SEGÚN HISTORIA FAMILIAR VS. CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS*						
HISTORIA FAMILIAR	CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS				Total	
	1	2	3	4		
TROMBOSIS PLACENTARIA	0	1	0	0	1	
FALTA DE PROGRESIÓN	0	5	0	2	7	
INFARTO Y NECROSIS	0	0	1	1	2	
TROMBOSIS PLACENTARIA+ INFARTO E INSUFICIENCIA VASCULAR	1	1	1	0	3	
Total	1	7	2	3	13	

a. No se han considerado las pacientes donde no hay historia familiar acerca de estas patologías.

TABLA 33						
MEDIANA DE LA EDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO VS. CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS						
MEDIANA DE LA EDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS	CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TEMPRANAS					Total
	0	1	2	3	4	
18 a 19	2	0	2	0	0	4
20 a 24	2	2	1	6	2	13
25 a 29	2	0	4	2	2	10
30 a 34	2	3	3	1	3	12
35 a 39	0	0	0	2	0	2
40 a 44	0	0	1	0	0	1
Total	8	5	11	11	7	42

TABLA 34					
MEDIANA DE LA EDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO VS. CANTIDAD DE PERDIDAS DE EMBARAZO TARDÍAS					
Recuento					
MEDIANA DE LA EDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO	CANTIDAD DE PÉRDIDAS DE EMBARAZO TARDÍAS				Total
	0	1	2	4	
18 a 19	2	1	1	0	4
20 a 24	6	3	4	0	13
25 a 29	7	2	1	0	10
30 a 34	5	4	0	3	12
35 a 39	2	0	0	0	2
40 a 44	1	0	0	0	1
Total	23	10	6	3	42

TABLA 35						
PACIENTES SEGÚN HISTORIA FAMILIAR VS. CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS						
Recuento						
HISTORIA FAMILIAR	CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS					Total
	1	2	3	4	5	
NO HAY	2	10	7	4	6	29
TROMBOSIS PLACENTARIA	0	1	0	0	0	1
FALTA DE PROGRESIÓN	0	5	0	2	0	7
INFARTO Y NECROSIS	0	0	1	1	0	2
TROMBOSIS PLACENTARIA+ INFARTO E INSUFICIENCIA VASCULAR	1	1	1	0	0	3
Total	3	17	9	7	6	42

TABLA 36					
PACIENTES SEGUN HISTORIA FAMILIAR VS. CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS					
Recuento					
HISTORIA FAMILIAR	CANTIDAD DE EMBARAZOS PERDIDOS				Total
	1	2	3	4	
TROMBOSIS PLACENTARIA	0	1	0	0	1
FALTA DE PROGRESIÓN	0	5	0	2	7
INFARTO Y NECROSIS	0	0	1	1	2
TROMBOSIS PLACENTARIA+ INFARTO E INSUFICIENCIA VASCULAR	1	1	1	0	3
Total	1	7	2	3	13

a. No se incluyen las pacientes que no tienen historia familiar de esas patologías

TABLA 37			
PACIENTES SEGÚN RESULTADO ANATOMÍA PATOLÓGICA			
RESULTADO ANATOMÍA PATOLÓGICA	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO TIENE	35	83,3	83,3
TROMBOSIS PLACENTARIA	1	2,4	85,7
INFARTO Y NECROSIS	1	2,4	88,1
TROMBOSIS + INFARTO E INSUFICIENCIA VASCULAR	5	11,9	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 38			
PACIENTES SEGÚN ENFERMEDADES AUTOINMUNES (LUPUS)			
ENFERMEDADES AUTOINMUNES (LUPUS)	PACIENTES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	39	92,9	92,9
LUPUS	3	7,1	100,0
Total	42	100,0	

INFORMACIÓN SOBRE LAS PAREJAS DE LAS PACIENTES

TABLA 39			
PAREJAS DE LAS PACIENTES SEGÚN EDAD			
GRUPOS DE EDAD	CANTIDAD	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
20 a 24	5	11,9	11,9
25 a 29	11	26,2	38,1
30 a 34	6	14,3	52,4
35 a 39	14	33,3	85,7
40 a 44	5	11,9	97,6
45 a 49	1	2,4	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 40					
EDAD DE LAS PAREJAS DE LAS PACIENTES - Estadísticos descriptivos					
VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Dev. típ.
EDAD DE LAS PAREJAS	42	20	47	32,79	6,661

TABLA 41			
PAREJAS DE LAS PACIENTES SEGÚN V LEIDEN			
V LEIDEN	PAREJAS	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	35	83,3	83,3
SÍ	7	16,7	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 42			
PAREJAS DE LAS PACIENTES SEGÚN TROMBOFILIA (20210)			
TROMBOFILIA	PAREJAS	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NO	41	97,6	97,6
SÍ	1	2,4	100,0
Total	42	100,0	

TABLA 43			
PAREJAS DE LAS PACIENTES SEGÚN PAI 1			
RESULTADO PAI 1	PAREJAS	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
NORMAL	12	28,6	28,6
HETEROCIGOTA	26	61,9	90,5
HOMOCIGOTA	4	9,5	100,0
Total	42	100,0	

RESULTADOS

Este estudio incluyó 42 pacientes de sexo masculino, de parejas con Falla Reproductiva Recurrente sin causa aparente.

La mediana de edad masculina fue de 32.0 años (cuartiles: 25.0- 37.0) y la femenina de 30.5 años (cuartiles: 25.0-36.2).

El grupo de contraste (control) consistió en 200 hombres argentinos cuya mediana de edad fue de 40 años.

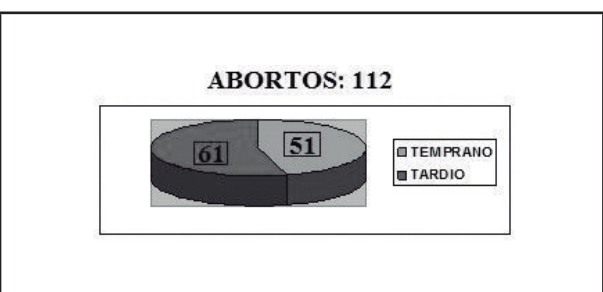
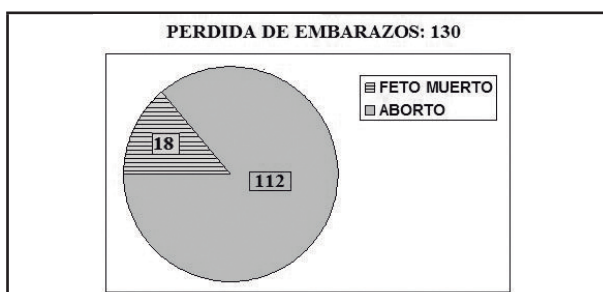
El 66,7% (28/42) de estas parejas habían sufrido dos o tres pérdidas de embarazo (PE) y el 33,3 % (14/42) había sufrido más de tres PE.

Entre estas 42 pacientes se registraron 130 PE, 112 (86,0 %) fueron abortos espontáneos (de los cuales 51 fueron tempranos y 61 tardíos) y 18 (14,0 %) fueron pérdidas fetales.

Las frecuencias genotípicas observadas en el grupo de contraste tanto de FVL como de II20210 se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p=0.83, X^2=0.05; p=0.89, X^2=0.02$, respectivamente).

Analizamos la distribución de las mutaciones del Factor V y de la Protrombina 20210 en los pacientes y en el grupo de contraste.

PERDIDAS DE EMBARAZO								
		PERDIDAS DE EMBARAZO						TOTAL
		2	3	4	5	6	7	
TOTAL	PACIENTES	18	10	8	5	0	1	42
	PORCENTAJE	42,8	23,8	19,0	11,9	0	2,4	100%

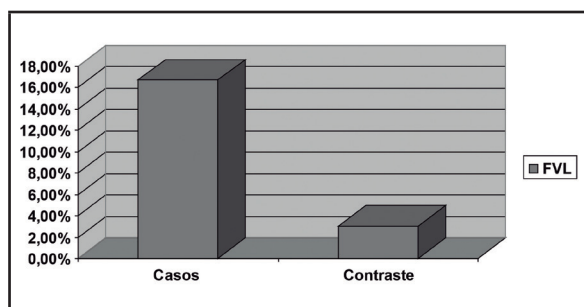


FRECUENCIA GENOTÍPICA DEL FACTOR V LEIDEN

Variables estudiadas Genotipo	Grupo pre N=42 n (%)	Grupo de contraste N=200 n (%)	P
Fv g/g (normal)	35 (83.3%)	194 (97.0%)	0,014
Fvl g/a heterocigota	7 (16.7%)	6 (3.0%)	
Fvl a/a homocigota	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

**La diferencia es estadísticamente significativa para el fvl
Entre ambos grupos. Chi-cuadrado ($p=0,014$).**

COMPARACIÓN CASOS VS CONTRASTE PARA EL FACTOR V LEIDEN



La diferencia es estadísticamente significativa chi-cuadrado ($p=0,014$)

La diferencia es estadísticamente significativa en la portación del fvl heterocigota paterno en parejas con falla reproductiva recurrente sin causa aparente.

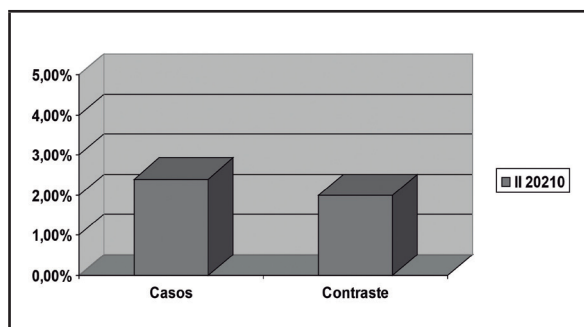
Se obtuvo un ODDS RATIO=6.47 [2.06-20.39] en el grupo de varones en comparación con el grupo contraste.

FRECUENCIA GENOTÍPICA DE LA PROTROMBINA 20210

Variables estudiadas Genotipo	Grupo pre N=42 n (%)	Grupo de contraste N=200 n (%)	P
II 20210 g/g (normal)	41 (97.6%)	196 (98.0%)	0.868
II 20210 g/a heterocigota	1 (2.4%)	4 (2.0%)	
II 20210 a/a homocigota	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

**La diferencia no es estadísticamente significativa para la protrombina 20210.
Entre ambos grupos. Chi-cuadrado ($p=0,868$)**

COMPARACIÓN CASOS VS CONTRASTE PARA LA PROTROMBINA 20210



La diferencia no es estadísticamente significativa. ($p=0,868$)

Resumiendo: se ha analizado la distribución de las mutaciones del Factor V y de la Protrombina 20210 en los pacientes masculinos de parejas con FRR sin causa aparente y en el grupo de contraste, encontrando una diferencia significativa en la frecuencia genotípica de FVL ($p=0.014$) entre ambos grupos y no observando diferencias significativas en la distribución de la II20210 ($p=0.868$) entre ellos.

Variables estudiadas. Genotipo	Grupo PRE n=42 n (%)	Grupo de Contraste n=200 n (%)	p
FV G/G (Normal)	35 (83.3%)	194 (97.0%)	0.014
FVL G/A (Mutado) Heterocigota	7 (16.7%)	6 (3.0%)	
FVL A/A (Mutado) Homocigota	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
II 20210 G/G (Normal)	41 (97.6%)	196 (98.0%)	0.868
II 20210 G/A (Mutado) Heterocigota	1 (2.4%)	4 (2.0%)	
II 20210 A/A (Mutado) Homocigota	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

**La diferencia es estadísticamente significativa,
sólo para la presencia de FACTOR V LEIDEN (16,7% VS 3,0%).**

DISCUSIÓN

La mayoría de las investigaciones en FRR se han focalizado principalmente en los factores trombofílicos maternos que podrían estar relacionados con esta complicación, pero poco se sabe acerca de su posible asociación con la trombofilia hereditaria paterna. Estudios previos sugieren que la presencia en el feto de ciertas variantes alélicas asociadas a trombofilia, están relacionadas con el desarrollo de otras complicaciones obstétricas como la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal, proporcionando de esta forma, evidencia de la posible contribución de la genética paterna en estas patologías^{27,29-32}. También ha sido descrita la importancia de ciertos genes derivados del padre en el proceso de placentación, en la cual las células trofoblásticas expresan varios receptores involucrados en la inmunomodulación e inclusive, en la remodelación de las arterias espiraladas. Variantes en los alelos paternos de los receptores involucrados en la regulación inmunológica o la remodelación vascular se han asociado con el desarrollo de complicaciones obstétricas durante el embarazo, debido a una placentación anormal^{33,34}. La invasión incompleta del trofoblasto u otras anomalías en la placentación también podrían ser características determinadas por herencia paterna²⁷.

La permeabilidad de los vasos placentarios depende del equilibrio normal de mecanismos coagulantes y anticoagulantes para mantener la fluidez sanguínea. Cuando existen fallas en mantener este delicado balance, estando entonces en presencia de un estado protrombótico puede producirse un infarto placentario que incluso finalmente provoque la pérdida del embarazo²⁶.

La influencia del FVL materno en complicaciones obstétricas ya había sido vista en el trabajo de Dizon Towson y cols, quienes comprobaron que la frecuencia de FVL en mujeres que la pérdida fetal era más del doble que la de la población general. Más aún, se encontró un incremento 10 veces mayor de prevalencia de FVL en fetos con placentas que presentan más de un 10% de infarto placentario, lo que demuestra la influencia de la genética fetal²⁶.

En nuestro trabajo, encontramos que la portación paterna de FVL resultó casi seis veces más frecuente en casos de FRR de parejas que no poseían ninguna causa presunta para PRE, en comparación con población general sin trombosis.

Existen estudios que discrepan con nuestros resultados, como los realizados por Toth B y cols y por Ozdemir O y cols.³⁵⁻³⁷ Estos autores incluyeron todo tipo de casos sin discriminar parejas con PRE sin causa aparente y entonces esta selección de grupos sesgados podrían ser un factor clave para explicar las discrepancias, pudiendo haber subestimado entonces, los potenciales efectos de los alelos asociados a trombofilia heredados por parte paterna.

Nuestra investigación en cambio, fue diseñada con un criterio riguroso para la selección de pacientes. Todos los sujetos estudiados fueron cuidadosamente seleccionados, incluyéndose sólo aquellas parejas que habían sufrido FRR y no presentaban ninguna causa aparente para esta complicación obstétrica, siendo excluidas aquellas mujeres con anomalías uterinas, disfunciones endocrinológicas como el síndrome de ovario poliquístico, disfunciones tiroideas o anticuerpos tiroideos, trombofilias hereditarias,

deficiencias en los factores antitrombóticos o presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y aquellas parejas que presentaban desórdenes cromosómicos fetales y/o paternos.

Pese a que los resultados son promisorios, nuestro estudio posee ciertas limitaciones.

Reconocemos que al haber trabajado con un grupo de este tamaño muestral (42 pacientes) podríamos estar sobreestimando la influencia del FVL Paterno, pero dado que FVL es una mutación con baja prevalencia en población general pero con una gran penetrancia, y habiendo encontrado una prevalencia estadística y fuertemente significativa del mismo en el grupo masculino con FRR sin causa aparente, consideramos que estos resultados son lo suficientemente relevantes como para ser presentados.

CONCLUSIONES

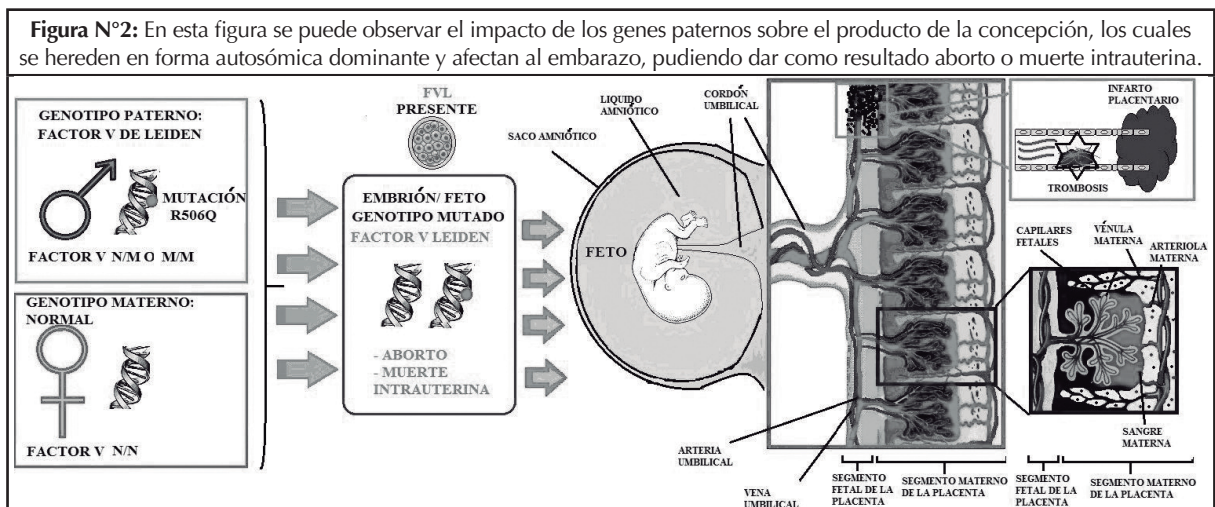
Hemos encontrado evidencia de una asociación entre la portación PATERNA de FVL y la predisposición a Falla Reproductiva Recurrente sin causa aparente ($p=0,014$, con un ODDS RATIO=6.47 [2.06-20.39], siendo ésto estadísticamente significativo), lo que apoya la hipótesis de que la contribución genética de ambos padres es un factor clave en el desarrollo de este desorden obstétrico.

En base a nuestros estudios, concluimos que:

- Se debe estudiar exhaustiva y criteriosamente a toda paciente portadora de Falla

Reproductiva Recurrente, con un protocolo completo y predeterminado que permita descartar:

- Factores Genéticos
- Factores Anatómicos
- Factores Endocrinológicos
- Factores Inmuno-Hematológicos
- Cuando se esté en presencia de una pareja con Perdida Recurrente de Embarazo y no se pueda determinar la causa (FRR sin causa aparente), debemos pensar en la posible influencia del factor masculino como determinante de esa complicación obstétrica.
- Se debería incluir dentro del estudio del factor masculino al Factor V Leiden en todas aquellas parejas con FRR sin causa aparente.
- El Factor V Leiden paterno no debería ser estudiado en parejas de pacientes nulípara asintomáticas, ya que su presencia no se asociaría a FRR en este grupo de pacientes.
- Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, proponemos un modelo donde la genética paterna juega un rol central en el establecimiento y el mantenimiento de la circulación fetal, ya que el infarto de placenta puede ocurrir en ambas interfases, tanto materna como fetal (Figura N°2). Los estados de hipercoagulación en el polo fetal dependen sólo del genotipo fetal, el cual está determinado tanto por herencia materna como paterna²⁶.



- Quizá, en un futuro, se podría considerar el uso de tratamiento con anticoagulantes a aquellas mujeres embarazadas cuyas parejas hayan dado resultados positivos para FVL

El Factor V Leiden Paterno podría representar: Un nuevo concepto detrás de la genética fetal

BIBLIOGRAFIA

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2:76-83.
2. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med* 2006; 73:913-21.
3. Gete S, Mazor M, Gete M. Harefuah. Recurrent pregnancy loss-evaluation and treatment. *Bashiri A* 2011; 150:852-6.
4. Xu, Weixian; Wang, Tracy Y.; Becker, Richard C. Enfermedades hematológicas: desde dentro del corazón. Publicado en *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:606-6.
5. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:150-5.
6. Devreese K, Hoylaerts MF. Challenges in the diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Clin Chem*. 2010 Jun;56(6):930-40. Epub 2010 Apr 1.
7. Rodríguez García JL, Khamashta MA. [Avances clínicos de interés en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Síndrome antifosfolípido.]. *Rev Clin Esp*. 2012 Jun 4.
8. Núñez-Álvarez CA, Cubiedes J. Pathogenic mechanisms of the antiphospholipid antibodies. *Reumatol Clin* 2011; 7:72-6.
9. Salafia CM and Cowchock FS. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinat* 1997; 14:435-41.
10. Xu W, Wang TY, Becker RC. Enfermedades hematológicas: desde dentro del corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:606-13.
11. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:150-5.
12. Dahlbäck B, Hillarp A, Rosen S, Zöller B. Resistance to activated protein C, the FV:Q506 allele, and venous thrombosis. *Ann Hematol* 1996; 72:166-76.
13. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-7.
14. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133-4.
15. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332:912-7.
16. Castoldi E, Brugge JM, Nicolaes GA, Girelli D, Tans G, Rosing J. Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations. *Blood* 2004; 103:4173-9.
17. Shannon M, Bates, Ian A, Greer, Saskia Middeldorp, David L, Veenstra, Anne-Marie Prabalos, Per Olav Vandvik. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e691S-e736S.
18. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod*. 2002; 17:442-5.
19. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 8; 164:558-63.
20. Aznar J, Vayá A, Estellés A, Mira Y, Seguí R, Villa P, Ferrando F, Falcó C, Corella D, España F. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 2000; 85:1271-6.
21. Attia FM, Mikhailidis DP, Reffat SA. Prothrombin gene G20210A

Para recordar:

“En aquellas parejas con Falla Reproductiva Recurrente sin causa aparente, en donde hasta el presente, se había agotado las instancias de estudio, la búsqueda del FVL PATERNO abriría un nuevo camino diagnóstico y potencialmente terapéutico”.

mutation in acute deep venous thrombosis patients with poor response to warfarin therapy. *Open Cardiovasc Med J* 2009; 3:147-51.

22. de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol* 2007; 44:106-13.

23. Kinzler WL, Prasad V, Ananth CV. The effect of maternal thrombophilia on placental abruption: Histologic correlates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:243-8.

24. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood* 2004; 103:4003-9.

25. O'Donnell CI, Glueck CJ, Fingerlin TE, Glueck DH. A likelihood model that accounts for censoring due to fetal loss can accurately test the effects of maternal and fetal genotype on the probability of miscarriage. *Hum Hered* 2009; 67:57-65.

26. Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:402-5.

27. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001; 344:867-72.

28. Spina V, Giorlandino C, Cervone P, Fabiani C, Bagolan P, Cignini P, et al. Fetal malformations and fetal death in a case of parental thrombophilia. *J Prenat Med* 2007; 1:61-3.

29. Wikstrom AK, Gunnarsdottir J, Cnattingius S. The paternal role in preeclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study. *BMJ Open* 2012; 2(4).

30. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331:877.

31. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A* 2004;130:365-71.

32. Svensson AC, Pawitan Y, Cnattingius S, Reilly M, Lichtenstein P. Familial aggregation of small-for-gestational-age births: the importance of fetal genetic effects. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:475-9.

33. Riley JK. Trophoblast immune receptors in maternal-fetal tolerance. *Immunol Invest* 2008; 37:395-426.

34. Prusac IK, Zekic Tomas S, Roje D. Apoptosis, proliferation and Fas ligand expression in placental trophoblast from pregnancies complicated by HELLP syndrome or pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:1157-63.

35. Toth B, Vocke F, Rogenhofer N, Friese K, Thaler CJ, Lohse P. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60:325-32.

36. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, Koksall B, Atik S, Ozen F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16:279-86.

37. Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, et al. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:126-36.



Características anatomopatológicas y variables asociadas en un estudio sobre 4.436 pacientes del Registro Cáncer de Mama (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología (SAM)

NASO BIBIANA
MÜLLER PERRIER GERARDO
CASTAÑO ROBERTO
BARCHUK, SABRINA;
AVEGNO ANGELA

LUGAR DE REALIZACIÓN:
Grupo RCM- multicentrico CABA
y La Plata (AMBA)

RESUMEN

Introducción: En la Argentina se detectan más de 18.000 casos nuevos de cáncer de mama por año, sin embargo no se cuenta con registros que posean poder estadístico adecuado, y no es posible afirmar la correspondencia de nuestras pacientes con las publicadas internacionalmente. Se presenta el análisis de los datos de la base de datos web SAM-RCM de las características anatomopatológicas de pacientes registradas, y las pautas terapéuticas básicas. **Material y método:** Estudio descriptivo, de corte transversal, de 4.436 pacientes ingresados al RCM al 31/12/2012. **Resultados:** En la serie, 9,8% fueron carcinomas in situ y 90,2% invasores. **CDIS:** El 79,3% recibieron cirugía conservadora y 87,1% de éstos, radioterapia; 20,7% requirió mastectomía. El 76,7% fue RE+, y de ellos 84,4% recibió tamoxifeno. **Carcinomas invasores:** El 57,6% de las pacientes presentaron tumores pT1. Para tumores ≤ 3 cm, la prevalencia de cirugía conservadora fue del 81,5%, recibiendo radioterapia el 98,2% de éstas. El porcentaje de RE+ fue similar en premenopáusicas (PrM) (78,5%) y postmenopáusicas (PstM) (83,7%), tampoco difirió significativamente en el subgrupo de PrM < 40 años (70,5%). Los carcinomas lobulares fueron RE+ con mayor frecuencia que los ductales (91,6% vs 81,3%, $p < 0,0001$). Fueron HER2+ 13,5%, sin vinculación con el estado menstrual (EM). Las PrM tuvieron Ki-67 Alto con más frecuencia que las PstM ($p < 0,0001$). El valor de Ki67 también se vinculó al grado histológico ($p < 0,0001$). Fueron triple negativo: PrM 12,4%, PstM 10,4%, y PrM < 40 años 14,3%. **Subpoblación pT1:** Representaron la mayoría (57,6%). Hubo una relación directa entre tamaño tumoral y compromiso del ganglio centinela, sin influencia del EM. El compromiso histológico axilar fue similar para T1avsT1b (8,8% vs 10,4%, $p = NS$), pero mayor para pT1c ($p < 0,0001$). Asimismo, para pT1c las PrM presentaron N+ en 33,9% y las PstM 26,9% ($p < 0,02$), sin relación con la expresión de RE. No hubo asociación significativa entre factores de mal pronóstico histológico (GH, GN,

ILV) y EM. La prevalencia del uso de quimioterapia fue 20,0% para estadios I y 56,4% para IIa. Estratificado por EM, no difirió para el EI, pero sí para el EIIA (PrM 74.5% vs PstM 47.4%, $p < 0.05$). Se indicó hormonoterapia en 88,3% de las pacientes con RE+, sin diferencias según EM. Sólo 61,1% de las pacientes con tumores.

Conclusión: Los parámetros estudiados no mostraron diferencias con los publicados en la mayor parte de la literatura, lo que autoriza a generalizar para nuestra población los criterios difundidos internacionalmente. Fue una excepción la menor prevalencia de casos con sobreexpresión del HER2. La tasa de aplicación de tratamiento conservador en estadios iniciales fue más alta que las publicadas en otros países; y también fue alta la indicación y cumplimiento de la radioterapia mamaria. El acceso al trastuzumab en tiempo y forma resultó claramente inferior al esperado.

Palabras clave: epidemiología cáncer de mama. Área metropolitana de Buenos Aires. Registro Cáncer de Mama.

SUMMARY

Background: In Argentina, more than 18,000 new cases of breast cancer are diagnosed every year. However, as we do not have adequately powered statistical registries in our country we cannot establish whether our local data are in concordance with international series. We present an analysis of the data collected in the web-database SAM-RCM regarding histopathological characteristics and basic therapeutic approaches. **Material and Methods:** Descriptive, cross-sectional study of 4436 patients (pts) included in the RCM until 31/12/2012. **Results:** in this series, 9.8% were in situ carcinomas (Ca), 90.2% invasive Ca. **DCIS:** 79.3% were treated with breast-conserving surgery (BCS) and 87.1% of these, with radiotherapy (RT); 20.7% required mastectomy. Regarding estrogen receptors (ER), 76.7% were positive, and 84.4% of them received tamoxifen. **INVASIVE CA:** pT1 was found in 57.6% of pts. BCS was used in 81.5% of tumors ≤ 3 cm. In 98.2% of these RT was added. Positivity of ER was similar in pre(PrM) (78.5%) and post-menopausal pts

(PoM) (83.7%), and also similar in the subgroup of age less than 40 years (70.5%). Lobular Ca was more frequently RE+ as compared to ductal Ca (91.6% vs 81.3%, $p < 0.0001$). HER2 positivity was 13.5%, unrelated to menopausal status (MS). High Ki67 levels were detected more frequently in PrM as compared to PoM pts ($p < 0.0001$). We detected a direct association between Ki67 levels and tumor grade ($p < 0.0001$). Tumors were triple negative in 12.4% of PrM, 10.4% of PoM and 14.3% of women under 40. **pT1 SUBGROUP:** Axillary lymph node involvement was similar for T1a and T1b (8.8% vs 10.4%, $p = \text{NS}$), but greater for pT1c ($p < 0.0001$). As to pT1c tumors, PrM pts were node+ in 33.9% of cases and PoM in 26.9% ($p < 0.02$). This was not related to ER status. We found no association between adverse pathological features and MS. Chemotherapy (ChT) was used in 20.0% of stage I and 56.4% of stage IIa. Stratified by stage, ChT was used in a similar proportion in PrM and PoM pts for stage I, but not for stage IIa (74.5% in PrM vs 47.4% in PoM, $p < 0.05$). Hormone therapy was used in 88.3% of ER+ pts, regardless of MS. Only 61.1% of HER2+ pts received trastuzumab. **Conclusion:** the variables we studied show no differences with the available published data, thus enabling us to extrapolate international data to our population. We find an exception regarding the lower incidence of HER2+, the higher utilization of BCS in small tumors, and the low use of trastuzumab in our series.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer. En nuestra población, se estima que 1 de cada 12-13 mujeres padecerá la enfermedad en el curso de su expectativa de vida (media: 77 años) y, si bien se puede presentar a casi cualquier edad, es más frecuente en mujeres mayores de 50 años.¹

En la Argentina se detectan 18.712 nuevos casos por año, lo cual representa el 35.7% del total de incidencia de cáncer² según estimaciones elaboradas por organismos mundiales. Actualmente, en nuestro país no contamos con datos propios de alcance nacional que ofrezcan

poder estadístico adecuado, por lo que habitualmente recurrimos en la práctica diaria, a la literatura extranjera.

Las características anatomopatológicas del tumor han sido uno de los parámetros más usados para establecer una aproximación pronóstica. La evolución tecnológica y del conocimiento nos permitió ampliar estas condiciones con determinaciones que personalizan al tumor. Desde este punto de vista podemos afirmar que una precisión biológica mayor, repercutió favorablemente sobre la determinación del tratamiento a emplear.

Desde la Sociedad Argentina de Mastología surgió el interés y la necesidad de crear un registro, en el cual participen centros de todo el país, para así poder analizar nuestra población. Para ello se creó una base de datos web que entró en funcionamiento en junio de 2010, a la cual se invitó a participar a distintos centros. Actualmente se han incorporado un total de 37, tanto de Buenos Aires como del interior del país. La carga de pacientes ha superado los 7.000 casos, por lo que se consideró oportuno realizar un primer análisis de los datos disponibles.

OBJETIVO

Realizar un análisis de las características anatomopatológicas y de las formas generales de los tratamientos instaurados en las pacientes incluidas en la base de datos RCM¹ hasta el 31 de diciembre de 2012.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, de corte transversal, donde se analizaron los datos de 4.436 pacientes con carcinoma de mama in situ y carcinoma invasor, correspondientes a las ingresadas hasta el día 31/12/2012 en RCM.

La información responde a centros ubicados en CABA y La Plata (AMBA).

Se utilizó para este análisis estadístico el sistema Stata 9.0 (StataCorp LP, CollegeStation, Texas 77845-4512, USA).

Se tomó como criterio para incluir un centro en el presente trabajo, a aquellos que al 31 de diciembre hubiesen ingresado un mínimo de 100 casos con datos completos.

Las variables asociadas fueron: tamaño tumoral, estado menstrual, receptores hormonales, expresión de HER2, factor de proliferación Ki67, cirugía conservadora, cirugía radical, estudio del ganglio centinela, uso de quimioterapia, tratamiento hormonal y anticuerpos monoclonales.

RESULTADOS

El "n" referido en cada uno de los siguientes acápite se refiere al número de casos cuyos datos fueron corroborados por revisión central.

Se analizó por separado los carcinomas in situ y los invasores.

CARCINOMAS IN SITU

n: 434

Las pacientes fueron agrupadas acorde al tipo de carcinoma (in situ/invasor) cuya proporción se observa en tabla 1 y grafico 1.

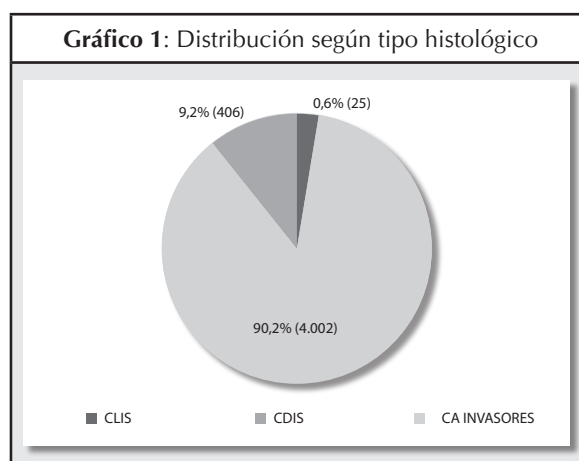


Tabla 1: Distribución según tipo histológico.

Tipo histológico	n	%
CA Invasores	4.002	90,2%
CDIS	409	9,2%
CLIS	25	0,6%
Total	4.436	100,0%

El estudio de aquellas mujeres cuyo diagnóstico fue carcinoma in situ (n=434, 9,8%) incluyó CDIS (409, 92,0%) y CLIS (25, 8,0%).

CARCINOMAS DUCTALES IN SITU

Tratamiento quirúrgico

Trescientas veintiséis pacientes (79,7%), fueron tratadas con cirugía conservadora, y 83 (20,3%) requirieron mastectomía. Entre estas últimas, 64 (77,1%) fueron mastectomizadas de inicio, y en 19 casos (22,9%), debió radicalizarse la cirugía ante el resultado de patología luego de un intento conservador.

Tratamiento radiante

El 87,1% (284/326) de las mujeres con CDIS y cirugía conservadora, recibió tratamiento radiante.

Receptor estrogénico

De los 409 casos con CDIS, se determinaron los receptores estrogénicos en 318 (77,7%) los cuales presentaron la siguiente distribución: 244 con RE ≥1% (76,7%) y 91 con RE negativo (23,3%). (Tabla 2)

Tratamiento hormonal

De las 244 pacientes con RE≥1%, 206 recibieron tratamiento hormonal (84,4%).

CARCINOMAS INVASORES. N: 4.002

Del total de 4.436 pacientes, 4.002 presentaron como diagnóstico carcinoma invasor, distribuyéndose por tipo histológico de la siguiente manera: 3.133 (78,3%) ductal, 431 (10,8%) lobulillar y 438 (10,9%) otros subtipos. (Gráfico 2)

**Tamaño tumoral histológico (pT)
n: 3.902**

Se corroboró la información acerca del tamaño tumoral anatomopatológico (pT) en 3.902 pacientes (97,5%), distribuyéndose según se observa en tabla 3.

pT según estado menstrual

Posteriormente se analizó el pT relacionándolo con el estado menstrual de la paciente.

(Gráfico 3 y tabla 4)

Tabla 2: CDIS. Distribución según Receptores estrogénicos

	n	%
CDIS total	409	
CDIS con determinación de RE	318	100,0%
CDIS RE+	244	76,7%
CDIS RE-	91	23,3%

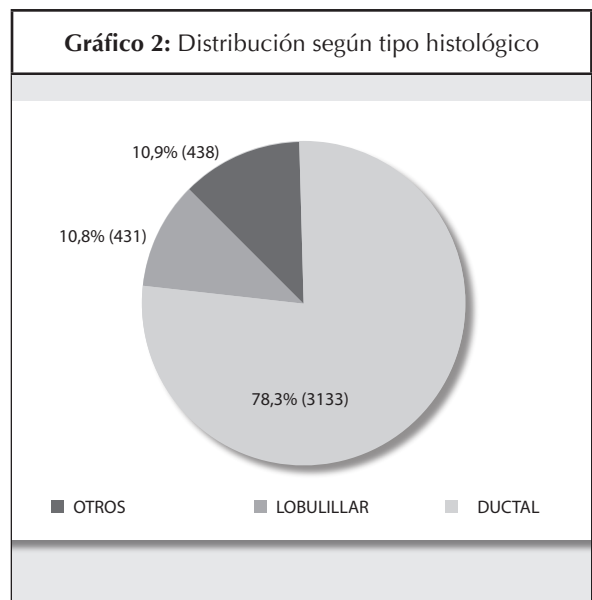


TABLA 3: Distribución según pT

pT	n	%
1mic – 1a	328	8,4%
1 – b	679	17,4%
1 – c	1241	31,8%
2	1172	30,0%
3	183	4,7%
4	299	7,7%
Total	3.902	100,0%

pT	Premenopáusicas		Postmenopáusicas		p
	n	%	n	%	
1mic-1a	114	9,0%	214	8,1%	NS
1 b	195	15,3%	484	18,4%	<0.0001
1 c	395	31,1%	846	32,2%	NS
2	408	32,1%	764	29,0%	<0.005
3	78	6,1%	105	4,0%	NS
4	82	6,4%	217	8,3%	NS
Total	1.272	100,0%	2.630	100,0%	

Estudio del Receptor estrogénico

n=3.827

Se determinó el estado de receptores estrogénicos en 3.827 casos (95,6%). Resultaron positivos 3.138 (82,0%).

Receptores estrogénicos según tipo histológico

n=3.422

De los 4.002 carcinomas invasores, se consideró para el análisis de este ítem exclusivamente a los carcinomas ductales (n=3.133) y lobulillares (n=431), descartándose el grupo denominado "otros" (438). De las 3.133 pacientes con carcinoma ductal, se determinó el estado de RE en 3.005 (95,9%), resultando positivos en 2.442 (82,3%). En las 431 pacientes con carcinoma lobulillar la determinación se efectuó en 417 (96,7%) y fueron positivas 382 (91,6%). (Tabla 5)

Expresión de RE según estado menstrual

n=3.827

La expresión de los RE se describió con relación al estado menstrual: premenopáusicas (n=1.239) o postmenopáusicas (n=2.588). Para este análisis la subpoblación de premenopáusicas se evaluó en total y a su vez individualizando al subgrupo de pacientes de hasta 40 años de edad (n=325). En las postmenopáusicas, se vió positividad del

RH en 2.166 (83,7%), en las premenopáusicas en general, en 972 (78,5%) y en las menores de 40 años, en 229 (70,5%). (Tabla 6)

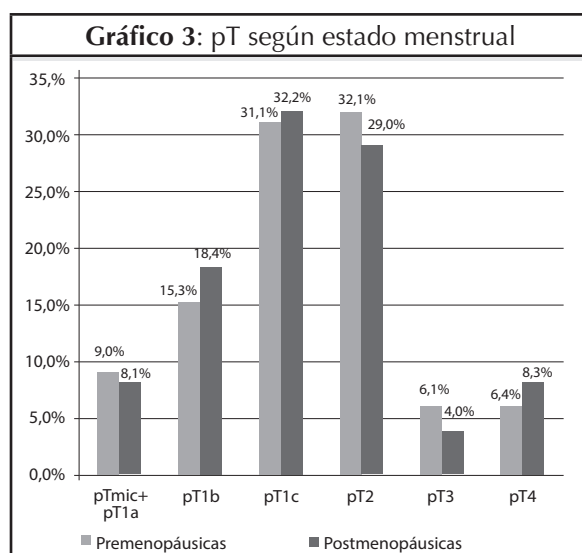


Tabla 5: Distribución de Receptores estrogénicos según tipo histológico

Tipo histológico	RE determinado	RE+	RE-
DUCTAL	3.005	2.442 (81,3%)	563 (18,7%)
LOBULILLAR	417	382 (91,6%)	35 (8,4%)
		p<0.0001	

Tabla 6: Expresión de Receptores estrogénicos según estado menstrual
Premenopáusicas vs Postmenopáusicas: p=NS, Premenopáusicas <40 a vs Premenopáusicas: p=NS,
Premenopáusicas <40 a vs Postmenopáusicas: p=NS

Tipo histológico	Premenopáusicas		Postmenopáusicas
	Premenopausicas <40 a	Premenopausicas Total	
RE determinado	325	1.239	2.588
RE+	229 (70,5%)	972 (78,5%)	2.166 (83,7%)
RE-	96 (29,5%)	267 (21,5%)	422 (16,3%)

Expresión de HER2-neu
n=2.869

El estudio de la expresión del HER2-neu fue efectuado en 2.869 carcinomas invasores (71,7%), resultando negativo en 2.436 pacientes (84,9%) y positivo en 388 (13,5%). En 126 el resultado por IHQ fue calificado como incierto, todas ellas fueron sometidas a análisis FISH. En las que el FISH resultó positivo (n=23, 18,3%) se las incluyó como tales. En 58 pacientes el FISH resultó negativo (n=58, 46,0%). Finalmente, 45 pacientes (35,7%) fueron categorizadas como FISH incierto final. (Tabla 7)

HER2-neu: Status según estado menstrual:
n=2.869

La expresión del HER2-neu, al igual que la de los receptores hormonales, se correlacionó con el estado menstrual: postmenopáusicas (n=1.954) y premenopáusicas (n=915). En este último grupo, también se analizó específicamente a las de 40 años o menos (n=252). En las postmenopáusicas, se vió positividad del HER2-neu en 237(12,1%), en las premenopáusicas en 151 (16,5%) y en las menores de 40 años, en 54 (21,4%). (Tabla 8)

Tabla 7: Expresión de HER2-neu en carcinomas invasores

CA INVASORES	n	%
HER2-neu NEG	2.436	84,9%
HER2-neu INCIERTO FINAL	45	1,6%
HER POSITIVO	388	13,5%
Tumores con determinación de HER2-neu	2.869	100,0%

Tabla 8: Expresión de HER2-neu según estado menstrual

HER2-neu	PREMENOPÁUSICAS		POSTMENOPÁUSICAS
	Premenopáusicas <40 años	Premenopáusicas Total	
HER determinado	252	915	1.954
HER-	196 (77,8%)	748 (81,7%)	1.688 (86,4%)
HER+	54 (21,4%)	151 (16,5%)	237 (12,1%)
HER incierto final	2 (0,8%)	16 (1,7%)	29 (1,5%)

p=NS, excepto para HER2-neu incierto final Premenopáusicas <40 a vs Premenopáusicas: p=< 0.003
y para Premenopáusicas vs Postmenopáusicas: p=< 0.003

RH negativo y HER2-neu negativo (Triple negativo=3N) n=2.863

En las 4.002 pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor se dispuso del estudio de los tres parámetros (RE, RP y HER2-neu) en 2.863 (71,5%). De éstos 318 casos (11,1%) resultaron triple negativos (3N). En las postmenopáusicas se observó un 10,4% (n=204/1.954) de 3N. En las premenopáusicas la proporción fue de 12,4% (n=114/915). Y en el subgrupo de menores de 40 años fueron 3N 14,3% (n=36/252) (premenopáusicas vs postmenopáusicas: p=NS; premenopáusicas vs premenopáusicas <40 años: p=0,033; premenopáusicas <40 años vs postmenopáusicas: p=0,048).

Factores de proliferación tumoral (Ki-67) n=1.516

Se evaluó la expresión de Ki-67 en 1.516 pacientes. Los resultados se dicotomizaron en bajo o no bajo, tomando como valor de corte 14%. Con ese criterio, resultaron bajos 781 (51,5%) y no bajos 735 (48,5%). Cuando se analizó este factor de proliferación según el estatus menstrual, resultó Alto en 429 pacientes postmenopáusicas (46,3%), en 270 premenopáusicas (58,4%) y en 82 premenopáusicas menores de 40 años (64,6%). (Tabla 9)

Se contó con el dato de Ki-67 y grado histológico en 1.323 pacientes. El 22% (n=67) de los tumores grado histológico 1 presentó Ki-67 Alto, mientras que el 49,6% (n=287) de los tumores grado histológico 2 y el 71,4% (n=314) de los grado histológico 3 presentaron Ki-67 con las mismas características. (Tabla 10)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Tumores hasta 3 cm (no T4) N=3.010

Se evaluó el tipo de cirugía practicado en tumores pT≤3 cm, independientemente del tamaño tumoral clínico. (Tabla 11)

Tratamiento radiante en cirugía conservadora n=2.453

De las 2.453 cirugías conservadoras recibieron tratamiento radiante 2.408 pacientes (98,2%). (Tabla 12)

Tabla 9: Relación entre Ki-67 y estado menstrual
Premenopáusicas vs Postmenopáusicas: p=<0.0001,
Premenopáusicas <40 a vs Premenopáusicas:
p=<0.047, Premenopáusicas <40 a vs Postmenopáusicas:
p=< 0.0001

Estado menstrual	KI-67	
	Alto	No Alto
Premenopáusicas <40 años	82 (64,6%)	45 (35,4%)
Premenopáusicas	270 (58,4%)	192 (41,6%)
Postmenopáusicas	429 (46,3%)	498 (53,7%)
	781	735

Tabla 10: Relación entre Ki-67 y grado histológico.
GH1 vs GH2: p=<0.0001, GH2 vs GH3: p=<0.0001,
GH1 vs GH3: p=<0.0001

Grado Histológico	KI-67	
	Alto	No Alto
1	67 (22,0%)	237 (78,0%)
2	287 (49,6%)	292 (50,4%)
3	314 (71,4%)	126 (28,6%)
	668	655

TABLA 11: Cirugía mamaria indicada en estadios pT1a, pT1b, pT1c y pT2≤3cm

Tipo Cirugía	n	%
Conservadora	2.453	81,5%
Mastectomía	537	17,8%
Otra - S/D	20	0,7%
	3.010	100,0%

Tabla 12: Uso de Radioterapia post cirugía conservadora

Cirugías conservadoras	n	%
Con RT	2.408	98,2%
Sin RT	45	1,8%
	2.453	100,0%

Subanálisis de los casos pT1: A efectos de neutralizar el impacto del tamaño tumoral sobre otras condiciones, se analizó por separado el grupo de casos pT1.

pT1 y estudio del ganglio centinela

n=1.105

La positividad del ganglio centinela en esta supoblación se observa en la **tabla 13**.

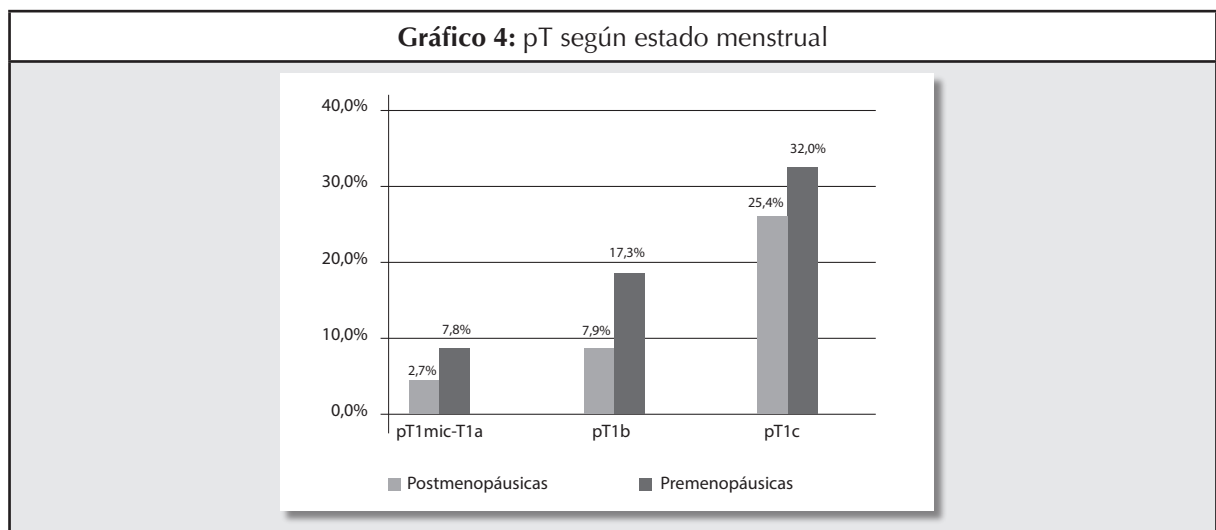
El ganglio centinela resultó positivo en el 7,8% de las pacientes premenopáusicas con tumores pT1mic-pT1a, en el 17,3% de los tumores pT1b y en el 32,0% de los tumores pT1c, mientras que en las pacientes postmenopáusicas se encontró positividad del ganglio centinela en el 2,7%, 7,9% y 25,4% de los tumores pT1mic-pT1a, pT1b y pT1c, respectivamente. (**Gráfico 4** y **Tabla 14**)

**Tabla 13: Resultado de Ganglio Centinela en pT1
pT1mic-a vs pT1b: p<0.01, pT1b vs pT1c: p< 0.0001**

pT	Carcinomas Invasores	Ganglio Centinela realizado	GC+	GC-
1 - a + 1 mic	328	162	7 (4,3%)	155 (95,7%)
1 - b	679	381	40 (10,5%)	341 (89,5%)
1 - c	1.241	562	154 (27,4%)	408 (72,6%)

Tabla 14: Resultado de Ganglio Centinela en tumores pT1, según estado menstrual.

pT	Postmenopáusicas			Premenopáusicas		
	Ganglio Centinela realizado	GC+	GC-	Ganglio Centinela realizado	GC+	GC-
1 mic + 1 - a	111	3 (2,7%)	108 (97,3%)	51	4 (7,8%)	47 (92,2%)
1 - b	277	22 (7,9%)	255 (92,1%)	104	18 (17,3%)	86 (82,7%)
1 - c	393	100 (25,4%)	293 (74,6%)	169	54 (32,0%)	115 (68,0%)
	781	125	556	324	76	248



pT1 y pN. n=2.248

Al considerar el compromiso ganglionar en tumores pT1, se observa una relación directa entre tamaño tumoral e invasión

ganglionar (**tabla 15**). Al agrupar este ítem según estado menstrual, se documentó la proporción para cada subgrupo (**tabla 16** y **tabla 17**).

pT	n	pN0	pN1	pN2	pN3
1 mic + 1 - a	328	288 (87,8%)	23 (7,0%)	4 (1,2%)	2 (0,6%)
1 - b	679	600 (88,4%)	56 (8,2%)	8 (1,2%)	7 (1,0%)
1 - c	1241	859 (69,2%)	276 (22,2%)	64 (5,2%)	22 (1,8%)

pT	pN0		pN1		pN2		pN3	
	Postmen	Premen	Postmen	Premen	Postmen	Premen	Postmen	Premen
1 mic + 1 - a	190 (88,8%)	98 (86,0%)	12 (5,6%)	11 (9,6%)	2 (0,9%)	2 (1,8%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)
1 - b	435 (89,9%)	165 (84,6%)	34 (7,0%)	22 (11,3%)	4 (0,8%)	4 (2,1%)	4 (0,8%)	3 (1,5%)
1 - c	599 (70,8%)	260 (65,8%)	171 (20,2%)	105 (26,6%)	41 (4,8%)	23 (5,8%)	16 (1,9%)	6 (1,5%)

pT	N0		N+		
	Premenop	Postmenop	Premenop	Postmenop	P
1 mic + 1 - a	98 (86,0%)	190 (88,8%)	13 (11,4%)	16 (7,4%)	NS
1 - b	165 (84,6%)	435 (89,9%)	29 (14,9%)	42 (8,6%)	< 0.06
1 - c	260 (65,8%)	599 (70,8%)	134 (33,9%)	228 (26,9%)	< 0.02

pT, compromiso axilar y RE. n=2.162

Se evaluaron 2.162 pacientes que reunían pT1y pN, y su relación con el receptor hormonal, tal como se observa en las **tablas 18 a 20**.

pT	n	pN0	pN1	pN2	pN3
1 mic + 1 - a	247	218 (88,3%)	15 (6,1%)	3 (1,2%)	2 (0,8%)
1 - b	578	515 (89,1%)	46 (8,0%)	7 (1,2%)	3 (0,5%)
1 - c	1.016	709 (69,8%)	233 (22,9%)	45 (4,4%)	14 (1,4%)

Tabla 19: Distribución de pN según pT. Tumores RH negativo. Se excluyen pNx (n=6)

pT	n	pN0	pN1	pN2	pN3
1 mic + 1 - a	62	53 (85,5%)	7 (11,3%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)
1 - b	71	59 (83,1%)	9 (12,7%)	1 (1,4%)	2 (2,8%)
1 - c	188	123 (65,4%)	36 (19,1%)	17 (9,0%)	7 (3,7%)

Tabla 20: Distribución de pN según Receptor estrogénico. Se excluyen pNx (n=37)

pT	N0		N+		P
	RE+	RE-	RE+	RE-	
1 mic+1-a	218 (83,3%)	53 (85,5%)	20 (8,1%)	8 (12,9%)	NS
1 - b	515 (89,1%)	59 (83,1%)	56 (9,7%)	10 (14,1%)	NS
1 - c	709 (69,8%)	123 (65,4%)	292 (28,7%)	60 (31,8%)	NS

Factores de mal pronóstico histológico (FMP) en pT1. n=2.248

Para este trabajo se consideró como factor de mal pronóstico histológico el GH3 y/o GN3 y/o IVL, agrupándose a las pacientes acorde a su estado menstrual cuyos resultados se pueden observar en la **Tabla 21**.

Tabla 21: Factores de mal pronóstico (FMP) presentes en pT1. Se consideran FMP: GH3, GN3, IVL

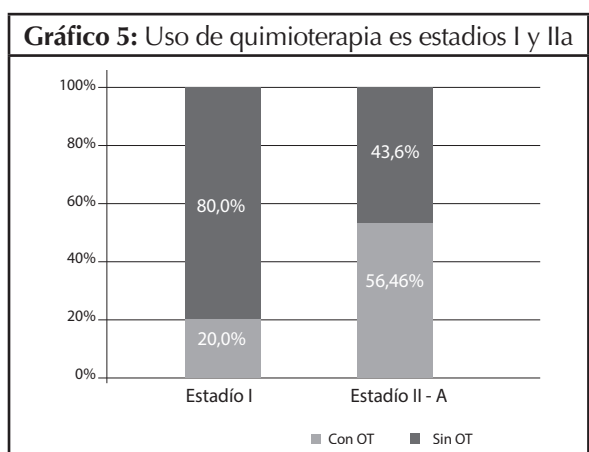
pT	Premenopáusicas con FMP		Postmenopáusicas con FMP		p
	Total	Con FMP	Total	Con FMP	
1 mic + 1-a	114	47 (41,2%)	214	71 (33,2%)	NS
1 - b	195	72 (36,9%)	484	143 (29,5%)	NS
1 - c	395	194 (49,1%)	846	396 (46,8%)	NS

Uso de Quimioterapia en Estadios I y IIa n=2.756

Se evaluó la indicación de quimioterapia en los estadios I y IIa (UICC-AJC v.7), registrándose los guarismos que se observan en el **Gráfico 5** y **Tabla 22**.

TABLA 22: Uso de Quimioterapia en Estadio I y IIa

Estadio Final	n	Con QT	Sin QT
Estadio I	1.781	357 (20,0%)	1.424 (80,0%)
Estadio IIa	975	550 (56,4%)	425 (43,6%)



Uso de Quimioterapia en Estadios I y IIa y según estatus menstrual

Asimismo se consideró el estatus menstrual con la indicación de quimioterapia. (Gráfico 6 y Tabla 23)

Uso de Hormonoterapia en tumores RH+ N=3.138

Sobre el total de pacientes con carcinoma invasor (n=4.002 mujeres) incluidas en este trabajo, se investigó el RH en 3.827 (95,6%). De éstas, 3.138 fueron positivas (82,0%), recibiendo hormonoterapia 2.771 (88,3%). (Gráfico 7)

Uso de Trastuzumab en tumores HER2-neu positivos N=388

Del total de pacientes incluidas con carcinoma invasor, en 2.869 fue estudiado el HER2-neu (71,6%). Después del año 2008 se realizaron 1.935 (89,8%) determinaciones del receptor. De estas pacientes, 252 tumores (13,0%) sobreexpresaron el receptor, recibiendo trastuzumab 154 pacientes (61,1%). (Gráfico 8 y 9)

Gráfico 7: Uso de hormonoterapia en tumores RE+.

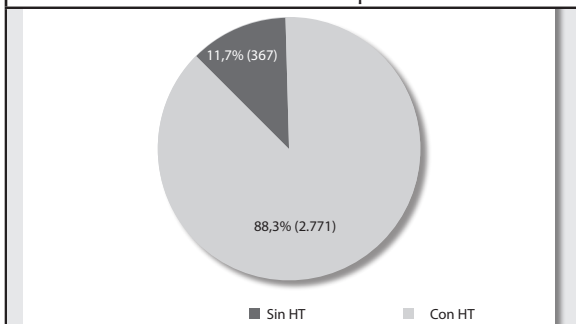


Gráfico 8: Uso de trastuzumab en tumores HER2-neu +, después del año 2.008.

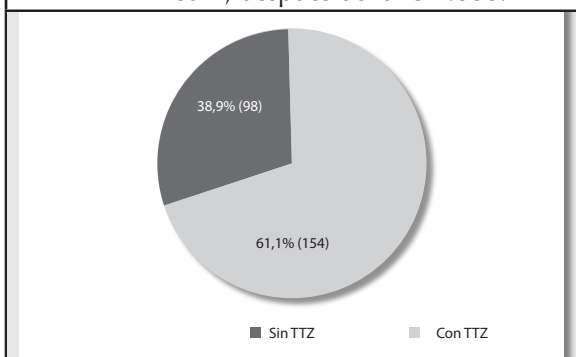


Gráfico 9: Uso de trastuzumab en tumores HER2-neu +, según pT.

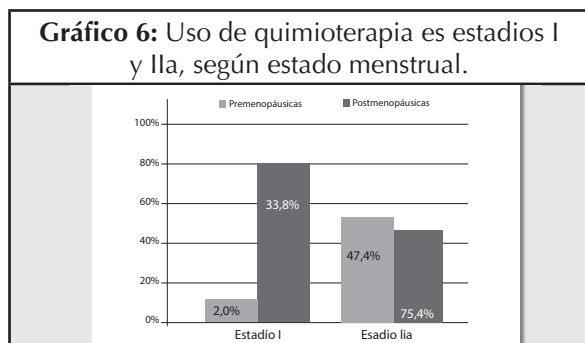
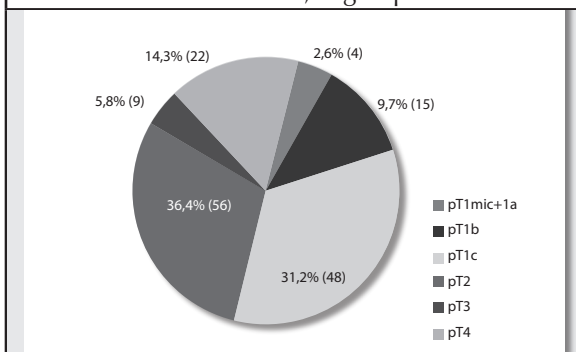


Tabla 23: Uso de Quimioterapia en Estadios finales I y IIa, según estado menstrual

Estadio final	Postmenopáusicas			Premenopáusicas			p
	Con QT	Sin QT	Total	Con QT	Sin QT	Total	
I	177 (14,2%)	1.071 (85,8%)	1.248	180 (33,8%)	353 (66,2%)	533	NS
II a	308 (47,4%)	342 (52,6%)	650	242 (74,5%)	83 (25,5%)	325	<0.05

DISCUSIÓN

La presente serie incluyó 4.436 casos ingresados por RCM excluyéndose los carcinomas de mama en el hombre. Se analizaron por separado los *in situ* y los invasores.

Al analizar las características de la histopatología de la población total encontramos un 9,8% de carcinomas no invasores, una tasa sensiblemente menor a la que aparece en la literatura internacional, que está en el rango del 20 – 25%^{3,4,5}. Por contraste, la tasa de cirugía conservadora para pacientes con carcinoma *in situ* (79,7%) y el uso de RDT en estas pacientes (87,1%), excede por mucho lo reportado en la literatura³. La terapia hormonal es usada en el 84,4% de los carcinomas no invasores que expresan receptores de estrógeno en su serie, y esto es también mayor a lo que aparece en los reportes internacionales, en los cuales figura un porcentaje no mayor al 20%.^{3,5,6}

La proporción de pT1 en el presente estudio (57,6%) es similar a la que se reportó en registros Americanos como los de California 62%⁷, acercándose a lo esperado en los programas de *screening*. La expresión de receptor de estrógeno en esta población (82%) fue ligeramente más alta que la reportada en la literatura (62,9 – 72,1%)⁸, aunque similar a los registros de cáncer en California (80,6 – 83,9%).

Her2-new fue sobreexpresado en 13,5% de los tumores. Varios estudios locales reportan tasas similares de sobreexpresión que son menores a los reportes internacionales que están en el rango de (22 – 24,4%)⁸.

Para la expresión del Ki67 nosotros encontramos una razonable correlación entre el grado tumoral y la alta expresión del marcador.

La tasa de cirugía conservadora en la siguiente serie 81,5% es muy superior a la informada en las series Americanas y Europeas. Zorzi et al; reporta 61,5% de cirugías conservadoras⁹; Ernst et al 64%¹⁰; Sannakay et al 59,5%¹¹; Hawang et al 55%⁷. En una similar manera el uso de RDT

en estas series 98,2% excede lo descrito en los reportes internacionales 69%⁸.

La indicación de quimioterapia adyuvante fue significativamente superior en Ella comparado con el El. La quimioterapia adyuvante fue significativamente más usada en premenopáusicas vs postmenopáusicas en Ella, pero no en El. El tratamiento con adyuvancia endócrina fue muy usada en receptores de estrógeno positivos. En nuestras series 88,3% de los receptores estrogénicos positivos recibieron algún tipo de terapia endócrina, esto es superior al 75,7% reportado por Kim et al.

Los bajos porcentajes de pacientes HER2 new positivos que recibieron Trastuzumab es preocupante y debe ser corregida. Esto está relacionado a la falta de accesibilidad a la droga. A partir del 2010 el porcentaje se ha incrementado al 75-80%.

CONCLUSIONES

Las características de las presentes series están en línea con las publicaciones de la literatura internacional, con excepción del aumento de la tasa de tumores que expresan receptores hormonales positivos y la baja sobreexpresión del HER2 new. Respecto a las decisiones terapéuticas, la tasa de cirugía conservadora en cáncer de mama ha sido muy superior en estadios tempranos, así como también el uso de la radioterapia adyuvante en estos casos. Similarmente la terapia endócrina fue prescrita más frecuentemente que la que describe la literatura, especialmente en los carcinomas *in situ*. Es importante poder trabajar en mejorar el acceso a los tratamientos anti HER2.

AGRADECIMIENTOS

María Paula Macagno, María Clara Horsburg, José Luis Ippolito y Adriana Sotelo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ferlay, J; Shin, H. R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C. and Parkin, D. M. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, 2010
2. Globocan 2008 (IARC) section Of Cancer Information (26/12/2012). Worldhealthorganization.
3. Jackson LC, Camacho F, Levine EA, et al. Patterns of care analysis among women with ductal carcinoma in situ in North Carolina. *Am J Surg.* 2008 Feb;195 (2):164-169.
4. Virnig B, Tuttle T, Shamliyan T, et al. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: A Systematic Review of Incidence, Treatment, and Outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):170-178.
5. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010; 2010(41):139-141.
6. Sumner WE, Koniaris LG, Snell SE, et al. Results of 23,810 cases of ductal carcinoma-in-situ. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1638-1643.
7. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer.* 2013 Apr 1;119(7):1402-1411.
8. Kim J, Lee S, Bae S, et al. Comparison between screen detected and symptomatic breast cancers according to molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jan;131(2):527-540.
9. Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer.* 2006 Nov 6;95(9):1265-1268.
10. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, et al. The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery: a population-based study in Southeast Netherlands. *Eur J Cancer.* 2001 Dec;37(18):2435-2440.
11. Samnakay N, Tinning J, Ives A, et al.
12. Rates for mastectomy are lower in women attending a breast-screening programme. *ANZ J Surg.* 2005 Nov;75(11):936-939.



Análisis de Colestasis Intrahepática del embarazo en mujeres asistidas en HPMI 2011-2012

UÑATE VANESA MARÍA

RESUMEN

La Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIE) constituye la hepatopatía más frecuente relacionada con la gestación, aumentando la morbimortalidad fetal. El presente trabajo tuvo como objetivos determinar la prevalencia de CIE en el Hospital Público Materno Infantil (HPMI) en el año 2011 y 2012. Evaluar factores de riesgos asociados. Estratificar a las pacientes según niveles de riesgo. Establecer la frecuencia de pedido de laboratorio de Ácidos Biliares (AB). Determinar la frecuencia de la práctica de amniocentesis y de Ácido Ursodesoxicólico (AUDC). Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal donde la población bajo estudio estuvo constituida por embarazadas con diagnóstico de CIE que fueron diagnosticadas durante el periodo comprendido entre Enero de 2011 a Diciembre de 2012. En total se presentaron 135 pacientes con CIE. **Resultados:** la prevalencia de CIE para el HPMI durante los últimos dos años fue aumentando progresivamente y para el año 2012 fue de 0,82 casos por cien pacientes. Al momento del diagnóstico la edad gestacional (EG) de mayor rango fue entre las 31 y 35 semanas de embarazo. En cuanto a los factores de riesgo, el 55% eran multíparas. El grupo etario materno más frecuente fue menor de 35 años, predominando el de los 20 a 25 años. La recurrencia de CIE ocurrió en el 20% de las multíparas y sólo se encontró un caso de CIE familiar. El 4% de los embarazos actuales fue múltiple. El 60% presentó prurito típico. El mayor porcentaje en niveles de riesgo fue la categoría leve con el 42,22%. La frecuencia de solicitud de AB, la práctica de amniocentesis, y el uso del AUDC fue mayor en el año 2012: 90% ABT, 22% amniocentesis y 82% AUDC. El 59% de los embarazos fueron de término al momento de su finalización. El 73% de los recién nacidos fueron catalogados de término al nacimiento. El 89.8% de los recién nacidos obtuvo un puntaje de Apgar de 9 a los 5 minutos del nacimiento.



LUGAR DE REALIZACIÓN:
Hospital Público Materno Infantil – Salta
nequi84@hotmail.com



Palabras Claves: Colestasis, embarazo, prurito.

INTRODUCCIÓN

La Colestasis Intrahepática del embarazo (CIE) fue reconocida por primera vez en el siglo XIX. Suele aparecer en el tercer trimestre del embarazo y resolverse en el puerperio. Se caracteriza por la presencia de prurito, con ictericia o no, y alteraciones en los parámetros de la función hepática sin dejar secuelas. Su incidencia global varía entre 1 en 500 a 1.000 embarazos, según influencias genéticas y geográficas. Las series más grandes fueron publicadas por autores escandinavos y chilenos.²

La CIE constituye la hepatopatía más frecuente relacionada con la gestación. Constituye la 2ª causa de ictericia en el embarazo (la 1ª es la hepatitis, y la 3ª la litiasis biliar). Fue descrita sólo en la raza blanca. Cerca del 60% recidiva en embarazos posteriores. Aún se desconoce su etiología pero se sabe que existe una disfunción de la secreción intrahepática de la bilis, donde se ven implicados factores genéticos, hormonales y ambientales. En relación con los factores genéticos y hormonales, se ha asociado con distintos subtipos de HLA A31 y B8, proponiéndose una herencia mendeliana dominante. Se estudió epidemiológicamente la presencia de una historia familiar en más del 50% de los casos y su mayor frecuencia en los embarazos gemelares. Entre los factores ambientales cabe destacar el papel del selenio, que es vital para el funcionamiento de la glutatión peroxidasa, una enzima antioxidante. Se puede definir entonces a la CIE como una patología no obstructiva, reversible, donde los ácidos biliares (AB) son eliminados de forma incompleta por el hígado de las gestantes, aumentando sus concentraciones en sangre y líquido amniótico.³

Los ácidos biliares producen mayor contractilidad uterina que favorece el parto pretérmino; aumento de la motilidad del colon fetal, por ello en el 26-58% de los casos hay expulsión de meconio; vasoconstricción de las vellosidades coriónicas placentarias, que sería la causa de hipoxia aguda fetal y responsable de la mortalidad fetal anteparto e intraparto; inhibición de

la Fosfolipasa A2 que disminuye el Surfactante; y alteración de la contractilidad cardíaca con muerte súbita.⁴

El cuadro clínico se caracteriza por prurito en el 80% de los casos, en el 3º trimestre del embarazo (10% en el 1º, 25% en el 2º). Comienza en las palmas y plantas y avanza centralmente hasta ser generalizado y produce excoriaciones por rascado. Es a predominio nocturno. La ictericia (25%) que aparece a las 2 semanas después del prurito, con coluria e hipocolia; náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho; esteatorrea por malabsorción de vitaminas liposolubles y pérdida de peso (rara). Su diagnóstico se realiza según anamnesis, examen físico, ecografía para descartar obstrucción, y laboratorio que incluye ácidos biliares, bilirrubina total y transaminasas hepáticas.⁵

Se vinculó a la Colestasis Intrahepática del Embarazo a resultados feto/neonatales adversos. Como la fisiopatología se comprende poco, los tratamientos han sido empíricos y se utilizan con el fin de disminuir los síntomas maternos y prevenir los daños fetales.⁶ No hay pruebas suficientes de los beneficios de los de tratamientos de goma de guar, carbón activado, S- adenosilmetionina (SAM), y Ácido ursodesoxicólico (UDCA), solos, o en combinación, para recomendarlos en el tratamiento de mujeres con CIE. Sin embargo, el UDCA está considerado como el fármaco de primera línea para aliviar el prurito y normaliza el perfil de los ácidos séricos.⁷

Establecer criterios para el diagnóstico, estandarizar el tratamiento y seguimiento resulta de suma importancia en una patología cuyos mecanismos patológicos aún permanecen sin aclarar. Las diferentes alteraciones en los parámetros bioquímicos han permitido establecer una correlación entre la magnitud de alteración de estos últimos y las complicaciones perinatales.

La Maternidad Sardá de Buenos Aires ha establecido en su protocolo, una clasificación según niveles de riesgo teniendo en cuenta valores bioquímicos de enzimas hepáticas (GOT, GPT) y ácidos biliares totales (ABT), los cuales son considerados predictores independientes de riesgo perinatal; y antecedentes de: CIE en embarazos previos, CIE familiar y fetos muertos

por CIE o sin diagnóstico preciso de muerte; lo cual define su conducta obstétrica.

En el Hospital Público Materno Infantil (HPMI) de Salta Capital, se realizó un trabajo donde se estudió a todas las pacientes con diagnóstico de CIE durante el período 2008 a 2010, con un total de 176 pacientes. En el mismo se observó una alta prevalencia de la patología.

No se conoce la prevalencia actual en el HPMI, y debido a la falta de actualización del protocolo del hospital, y al riesgo fetal que implica la CIE, y a que no existen estudios específicos para su diagnóstico, se hace prioritario conocer datos actuales y estratificar a las pacientes según el riesgo, reajustando el mismo a fin de elevar la calidad en la conducta obstétrica elegida y con ello mejorar los resultados perinatales.

Objetivo general

Realizar un diagnóstico de situación respecto a Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital Público Materno Infantil de Salta.

Objetivo primario

Determinar la prevalencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo durante el período 2011- 2012 en el Hospital Público Materno Infantil y crear un registro de datos que se actualice continuamente.

Objetivos secundarios

- Conocer la edad materna al momento del diagnóstico de CIE.
- Determinar la edad gestacional en que se realizó el diagnóstico.
- Conocer los factores de riesgo relacionados con la patología como multiparidad, edad materna, embarazo actual múltiple, antecedentes de CIE en embarazo anterior y en familiares de primer grado.
- Determinar la presencia de prurito y características al diagnóstico.
- Estratificar a las pacientes en categorías de riesgo leve, moderado y grave según criterios clínicos y de laboratorio.
- Establecer la frecuencia de pedido de laboratorio de Ácidos Biliares Totales (ABT) en el año 2011 y 2012.

- Establecer la frecuencia de la práctica de amniocentesis en el año 2011 y 2012.
- Determinar la frecuencia de uso de Ácido Ursodesoxicólico (AUDC) en el año 2011 y 2012.
- Conocer la edad gestacional de finalización.
- Conocer la edad gestacional neonatal.
- Conocer el Score de Apgar al momento del nacimiento

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo, de corte transversal en el Hospital Público Materno Infantil (HPMI) de la Ciudad de Salta Capital, durante el período Enero 2011- Diciembre 2012.

La población bajo estudio estuvo constituida por las embarazadas con diagnóstico, al ingreso o durante su internación, de Colestasis Intrahepática del Embarazo.

Para realizar este trabajo se recopilaron datos de Historias Clínicas de todas aquellas pacientes que presentaron diagnóstico de Colestasis Intrahepática durante la gestación.

Quedan excluidas aquellas pacientes que fueron diagnosticadas como prurigo del embarazo.

Se procedió a la recolección de datos de las Historias Clínicas digitalizadas, mediante el sistema ETM.

Las variables en estudio fueron:

Edad materna: Edad en años de la paciente al momento del diagnóstico. Se considerará periodos de 5 años.

Edad gestacional: Semanas de gestación por fecha de última menstruación (FUM) y/o Ecografía en el momento del diagnóstico.

Factores de riesgo:

Paridad: Se tendrá en cuenta la cantidad de embarazos al momento del diagnóstico clasificándose en:

Nulíparas: Paciente que no presenta partos anteriores, pudiendo haber tenido o no embarazos anteriores.

Múltiparas: Paciente con el antecedente de uno o más partos anteriores. Se considerará factor de riesgo a la multiparidad.

Edad materna: Edad en años de la paciente al momento del diagnóstico. Se considerará factor de riesgo mayor de 35 años.

Embarazo actual múltiple: Presencia de 2 o más fetos en la cavidad uterina, de forma simultánea, diagnosticado en el embarazo actual.

Antecedentes de CIE: Paciente que en embarazo anterior presentó CIE durante el internado y/o CIE en familiares de primer grado considerándose a madre y hermanas. *Prurito:* típico, palmo-plantar, persistente, de predominio nocturno, considerado como el más benigno por ser el de inicio de la patología; atípico como generalizado o extendido a otras partes del cuerpo, considerado como una evolución temporal e invalidante, tenido en cuenta como el más severo; según haya sido catalogado al momento del diagnóstico de la paciente.

Categorías de riesgo:

Leve: Prurito típico o atípico. GOT y GPT normales o < 50 U/L. ABT negativos (< 10 umol/L) o entre 10- 19 umol/L.

Moderado: Prurito típico o atípico. GOT y/o GPT > 50 U/L < 100U/L. ABT 20- 39 umol/L.

Grave: Prurito invalidante. GOT y/o GPT > 100 U/L. ABT > 40 umol/L.

Criterio de laboratorio: GOT, GPT y ABT.

Criterio clínico: Prurito.

Edad gestacional de finalización: Semanas de gestación por fecha de última menstruación (FUM) y/o Ecografía en el momento de finalización del embarazo. Se considerará en grupos de pre término a los menores de 37 semanas de gestación y término a los mayores o iguales a 37 semanas de gestación cumplidas.

Edad gestacional neonatal: Semanas de gestación a cargo de neonatología. Se considerará pre término como menor a las 37 semanas de gestación y término como mayor o igual a las 37 semanas.

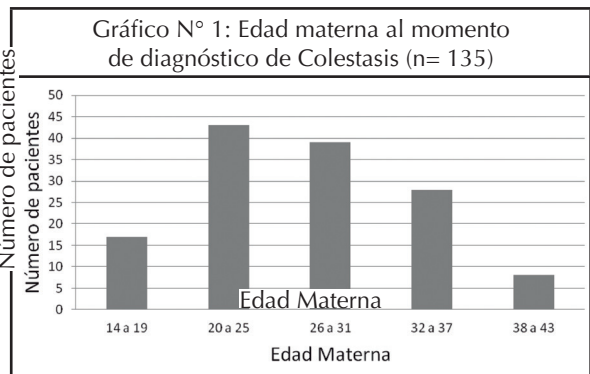
Score de Apgar al momento del nacimiento: puntaje otorgado por neonatología al minuto y a los 5 minutos de vida

RESULTADOS

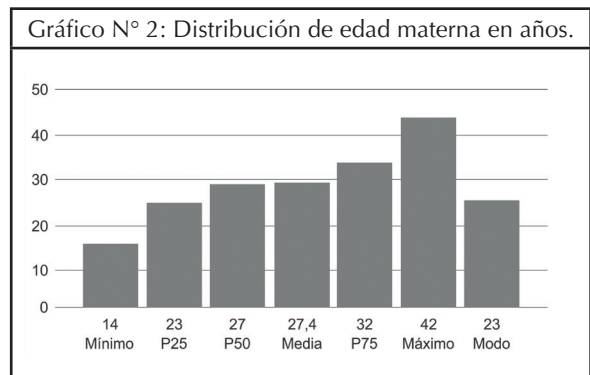
La prevalencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital Público Materno Infantil fue:

Año 2011: 0,73 casos por cien pacientes.

Año 2012: 0,82 casos por cien pacientes.

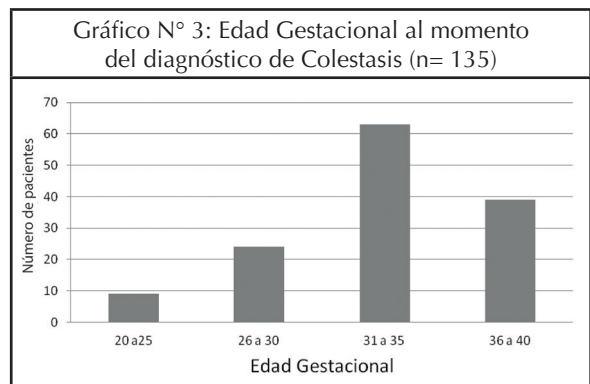


Los grupos etarios maternos donde se registraron mayor número de casos fueron de 20 a 25 años: 31,85% y de 26 a 31 años: 28,88%.

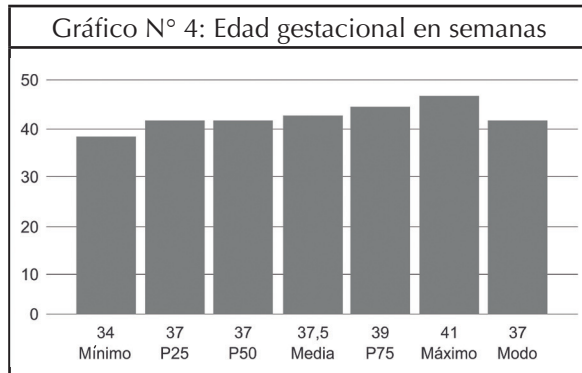


La edad mínima fue de 14 años, la máxima de 42 años.

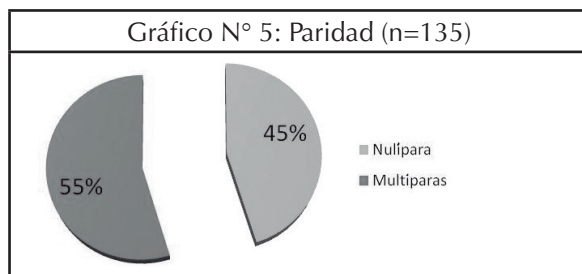
El promedio fue de 27,4 años. El modo fue de 23 años.



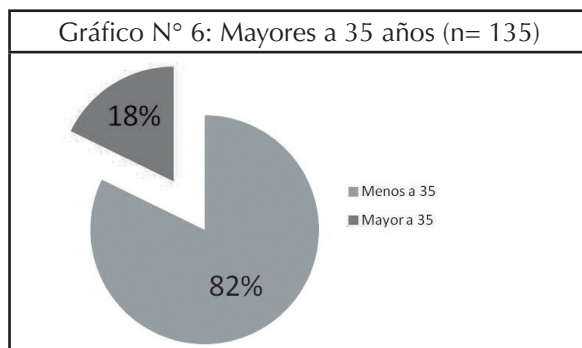
El mayor rango de Edad Gestacional al diagnóstico de Colestasis fue de 31 a 35 semanas: 46,66%, siendo el menor diagnosticado entre las 20 y 25 semanas que corresponde a 9 casos: 6,66%.



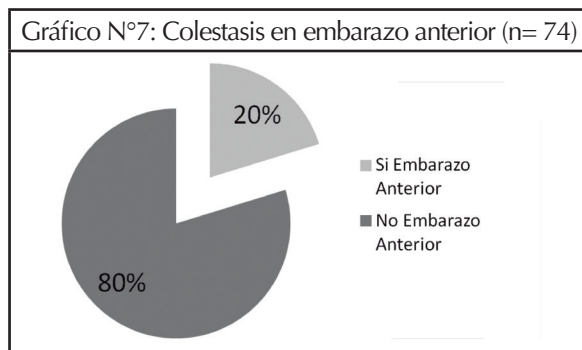
FACTORES DE RIESGO



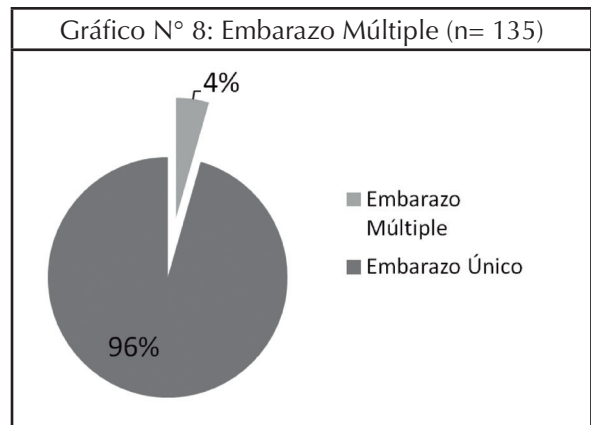
El 55% (74) de las pacientes diagnosticadas de Colestasis eran multiparas.



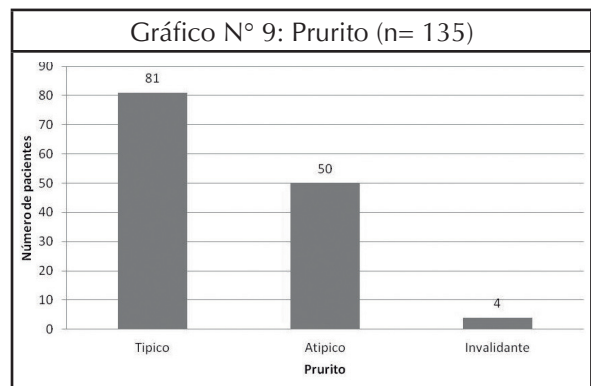
Solo el 18% (24) eran mayores de 35 años.



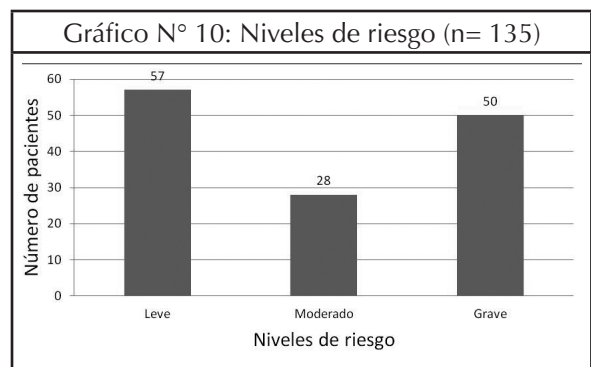
El 20% (15) presentó el antecedente de CIE en embarazo anterior.



El 4% (6) cursaban embarazos múltiples.

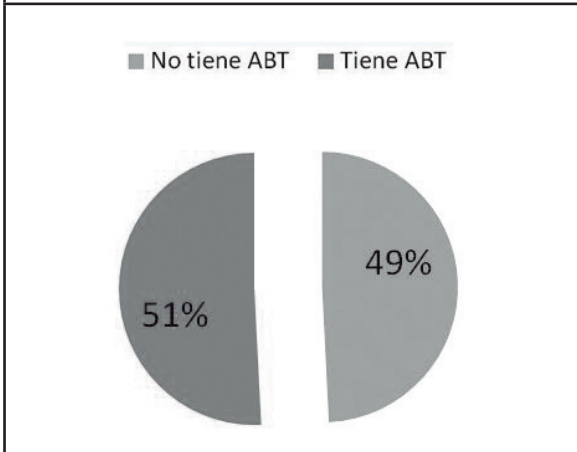


La mayor parte de la clínica presente al momento del diagnóstico fue el prurito típico con 81 pacientes, 50 pacientes con atípico o generalizado y sólo 4 pacientes prurito invalidante.



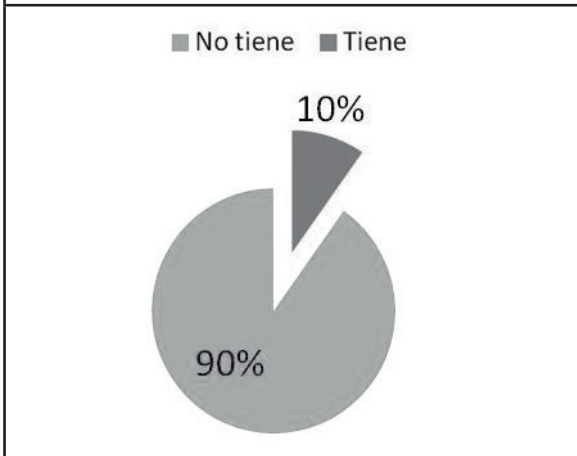
El mayor porcentaje comprendió la categoría de riesgo leve: 42,22% (57), la menor fue la categoría moderado: 20,74% (28).

Gráfico N° 11: Ácidos Biliares Totales 2011 (n= 63)



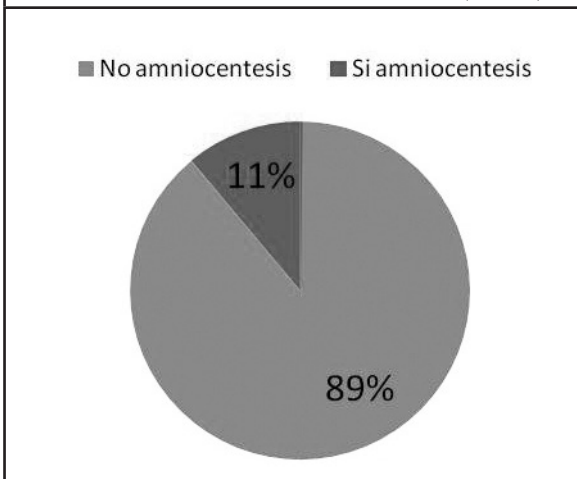
El pedido de ABT en el año 2011 fue solicitado a 32 pacientes.

Gráfico N° 12: Ácidos Biliares Totales 2012 (n= 72)



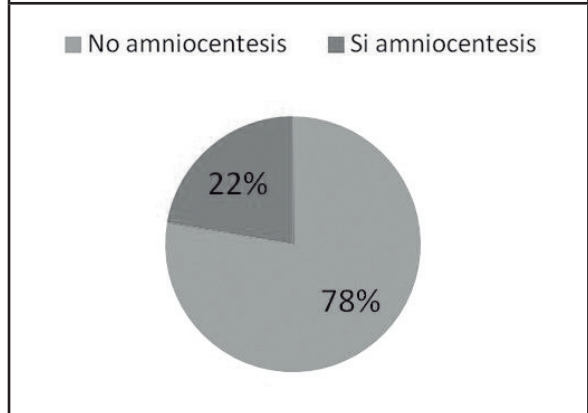
La solicitud de ABT en el año 2012 se realizó a 65 pacientes.

Gráfico N° 13: Amniocentesis 2011 (n= 63)



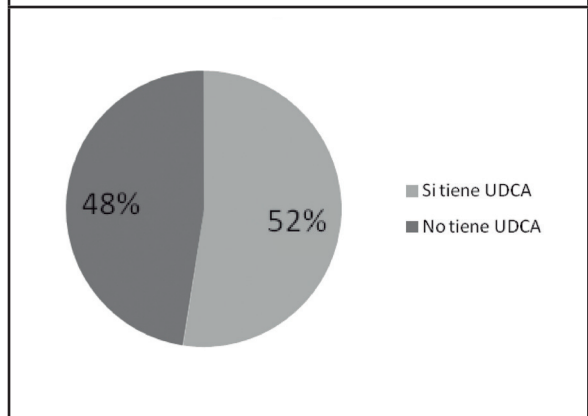
En el año 2011 se practicó amniocentesis a 7 pacientes.

Gráfico N° 14: Amniocentesis 2012 (n= 72)



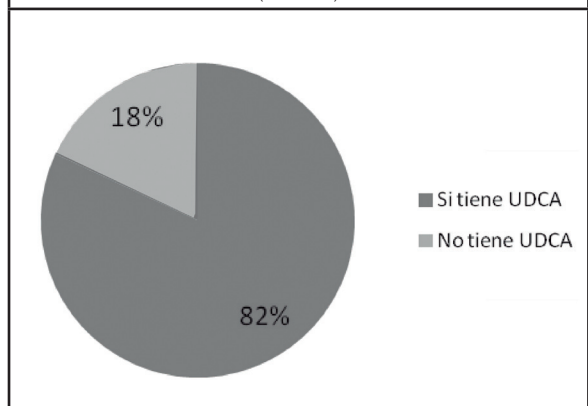
En el año 2012 se practicó amniocentesis a 16 pacientes.

Gráfico N° 15: Acido Ursodesoxicólico 2011 (n= 63)



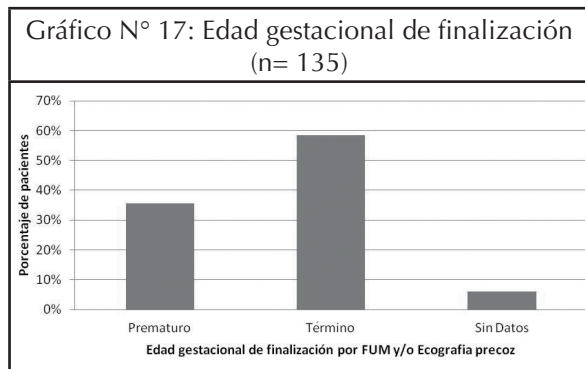
En el año 2011 se utilizó AUDC en 33 pacientes.

Gráfico N° 16: Acido ursodesoxicolico 2012 (n= 72)



En el año 2012 se utilizó AUDC en 59 pacientes.

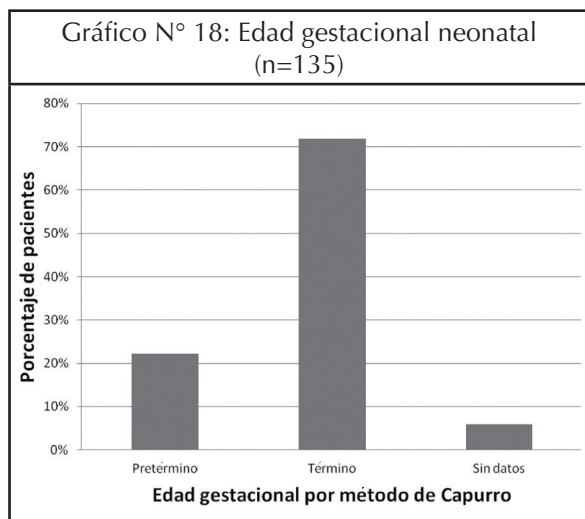
El 89,8% tuvo un Score de Apgar de 9 a los 5 minutos



En el momento de finalización del embarazo el 59% (49) fue de término y el 36% (79) prematuro, representando el 5% (7) pacientes que no se conocen datos.

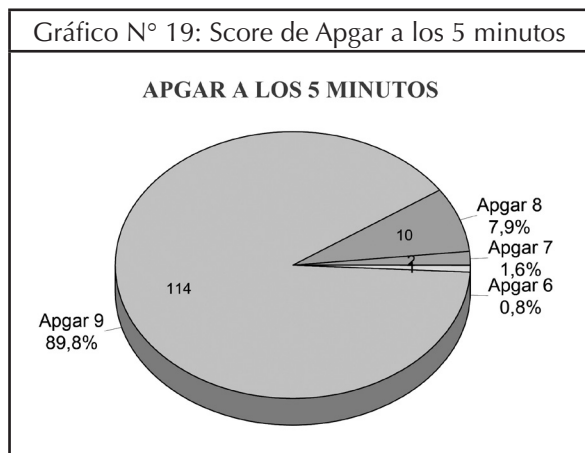
DISCUSIÓN

Dentro del grupo de enfermedades hepáticas de la gestación, la Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIE) es la patología más frecuente. Las severas complicaciones feto/neonatales, asociadas a esta enfermedad, generan un importante desafío relacionado con la prevención de las mismas. En Chile la prevalencia representa el 2,4% o más de las gestaciones, la máxima comunicada en el mundo. Argentina tiene una prevalencia del 0,28%. En maternidades de Buenos Aires y sus alrededores, la incidencia en el total de partos es de 0,01% a 0,27%.



El 73% (98) de los recién nacidos fueron de término y el 22% pretérmino (30), el 5% (7) sin datos.

En el Hospital Público Materno Infantil (HPMI) se registraron un total de 135 casos de CIE durante el período Enero 2011- Diciembre 2012. Durante el año 2011 un total de 63 casos de CIE sobre 8.610 partos, y en el año 2012 un total de 72 casos sobre 8.739 partos. La prevalencia aumentó en el HPMI en los últimos dos años y para el año 2012 fue de 0,82 casos cada 100 nacimientos; tres veces mayor que en el país. En comparación con la Maternidad Sardá de Buenos Aires en donde la prevalencia en los años 2004- 2011 ha oscilado entre 1,1 y 1,8 cada 100 nacimientos, fue menor. Con respecto a la investigación en el HPMI 2008-2010, donde la máxima encontrada fue 0,58%, fue ampliamente mayor.



El grupo de edad materna predominante encontrado en esta investigación fue el rango etario de 20 a 25 años, siendo el 82% (111) menores de 35 años, lo que no concuerda con la bibliografía consultada que refiere ser más frecuente en mujeres de edad avanzada, mayores de 35 años.

Con respecto a la edad gestacional en el momento en que se realizó el diagnóstico de CIE se observa una importante preponderancia entre las 31 a 35 semanas de embarazo. Esto es similar a lo que ocurre en la Maternidad Sardá que concentra su mayor porcentaje de diagnósticos durante los años 2004 a 2011 entre las 32 y 36 semanas de gestación. No se encontró ningún caso diagnosticado antes de las 20 semanas, lo cual coincide

con la bibliografía, ya que su diagnóstico en la primera mitad del embarazo es excepcional. Sólo se encontraron 9 casos (6,66%) que ocurrieron entre las 20 y 25 semanas.

En cuanto al análisis de diferentes factores de riesgo que participan en esta entidad podemos destacar a la paridad, siendo considerada por la bibliografía la multiparidad como factor de riesgo. El 55% (74) de las pacientes eran múltiples, coincidiendo con lo antedicho.

La CIE en un embarazo anterior es otro de los factores de riesgo estudiados. El 20% (15) de las múltiples presentaba este antecedente. Justamente este factor define la recurrencia de la enfermedad. La bibliografía refiere que en un 60% a 70% de las pacientes la alteración se repite en futuras gestaciones, lo cual no coincide con nuestro Hospital donde la recurrencia es muy baja. No obstante podría pensarse que la anamnesis fue insuficiente en su momento, disminuyendo la frecuencia del dato en la investigación retrospectiva. Sólo se encontró en esta investigación un caso de CIE con antecedente en familiar de primer grado, lo cual contradice la bibliografía que expresa que existe una historia familiar en más del 50% de los casos.

El 4% (6) del total de pacientes con diagnóstico de CIE cursaban un embarazo múltiple. Se sabe que es 5 veces más frecuente que en embarazos únicos. Sin embargo, el porcentaje de embarazos múltiples fue pequeño, lo cual no concuerda con la bibliografía.

Al analizar la presencia de prurito como síntoma cardinal, se observa que el 60% (81) de las pacientes fue catalogada como típico, el 37% (50) atípico o generalizado y sólo el 3% (4) invalidante. La bibliografía refiere que el prurito está presente en el 100% de las pacientes, lo cual constituye el punto de partida para su diagnóstico. Coincide con la literatura en que el típico es la forma más frecuente de presentación. Con el paso del tiempo se extiende hasta generalizarse. Esto podría relacionar que los pruritos generalizados encontrados, se deban a la consulta más tardía en cuanto a su aparición. El invalidante se relaciona con severidad, ya que trastorna las funciones normales del individuo.

La clasificación retrospectiva en niveles de riesgo según parámetros clínicos y de laboratorio,

mostró un mayor porcentaje en la categoría leve, representando el 42,22% (57) de las pacientes. En la misma, sólo 2 casos presentaron aumento de AB leve. Cabe destacar que, casi la mitad de las pacientes, no tenía pedido de estos últimos por lo que fueron clasificados por los restantes parámetros. El resto de las pacientes (29), presentó todo el laboratorio normal. Le sigue en frecuencia la categoría grave con el 37% (50) pacientes y por último, el nivel moderado con el 20,74% (28). En la categoría grave uno de los parámetros fue el valor de ABT > a 40 umol/L, ya que todo valor por encima de 40 umol/L tiene un pronóstico ominoso para el feto, con incremento de las tasas de morbimortalidad. Se observó que la gran mayoría de la categoría clasificada como grave se debió en su mayoría al aumento de enzimas hepáticas, 14 casos tuvieron AB >a 40 umol/L, 4 casos presentaron prurito invalidante y la minoría no tenía pedido de AB. El nivel moderado presentó en su gran mayoría aumento de enzimas hepáticas, sólo 6 casos tenían AB aumentados y la menor cantidad sin pedido de estos últimos. Esta categorización está basada en el Protocolo de actuación en Colestasis 2011 de la Maternidad Sardá, en un intento de abarcar las múltiples y diferentes situaciones en una paciente con diagnóstico de CIE, debido a la falta de claridad en sus mecanismos patógenos, lo cual lleva al obstetra a desconocer a ciencia cierta su pronóstico. Sin embargo, la enfermedad tiene una clara expresión clínica y bioquímica, y como las diferentes alteraciones de los parámetros bioquímicos han permitido establecer una correlación entre la magnitud de la alteración de estos últimos y las complicaciones perinatales, es que se toman estos parámetros. La alteración de los AB y enzimas hepáticas en suero materno, son buenos predictores de la mayoría de las complicaciones que se presentan asociadas a la enfermedad. Además del criterio de laboratorio, en este trabajo se tomó también al prurito, parámetro no considerado en el Protocolo Sardá, debido a que su forma invalidante representa severidad. No se respetó la categoría especial de Sardá compuesta por antecedentes de: CIE en embarazos previos, CIE familiar y fetos muertos por CIE o sin diagnóstico preciso de muerte, debido a que los dos primeros no implican severidad sino recurrencia o predisposición genética, y el

último, no menos importante, debido a la falta de claridad en su diagnóstico.

Con respecto al pedido de laboratorio de AB, la frecuencia fue ampliamente mayor en el año 2012, representando el 90% (65), mientras que en el año 2011 fue del 51% (32). En comparación con la investigación 2008- 2010 en este hospital, donde la frecuencia de solicitud fue del 14%, los últimos dos años superaron en gran medida. Esto tiene relación con la disponibilidad de la realización del estudio bioquímico para AB, la cual es posible actualmente dentro de nuestro nosocomio. Si bien el resultado negativo del estudio no descarta la enfermedad, su positividad permite la confirmación del diagnóstico y su categorización respecto a severidad, convirtiéndose en un parámetro de suma importancia en el seguimiento del embarazo.

Respecto a la práctica de amniocentesis se vio un incremento de su realización en el año 2012, el 22% (30) con respecto al año 2011 que fue del 11% (15). En la investigación durante 2008- 2010 en este nosocomio fue del 34% en los tres años. Cabe destacar que no se respetan en todos los casos los criterios de punción establecidos en el hospital.

Al analizar la frecuencia de uso de Ácido Ursodesoxicólico (AUDC) por año se observa que es mayor en el año 2012, la cual representa el 82% (65), mientras que en el año 2011 el 52% (33). Esto difiere en gran medida de la frecuencia observada durante el período 2008- 2010 en este hospital, donde sólo se utilizó en el 5% de las pacientes, predominando en ese momento el tratamiento con Colestiramina. Este dato es positivo, ya que el AUDC está considerado como el fármaco de primera línea para aliviar el prurito y normalizar el perfil de los ácidos séricos; incluso hay investigadores chilenos que lo avalan como preventivo de las complicaciones fetales.

Con respecto al momento de finalización de

los embarazos, 79 de ellos (59%) finalizaron al término. El 5% (7) representó al grupo sin datos; se desconocen éstos, ya que no finalizaron en el HPMI. Nacieron prematuros 56 (36%) niños; porcentajes similares a los obtenidos en este hospital durante los años 2008- 2010. Entre sus causas se encontró en su gran mayoría por desencadenamiento espontáneo del trabajo de parto.

No se encontró mortalidad fetal en las pacientes con diagnóstico de CIE durante el período estudiado.

El análisis de la edad gestacional dada a los recién nacidos fue el 73% (98) para los de término, siendo mayor en comparación con la otorgada antes del nacimiento. El 98,8 % de los recién nacidos obtuvo un puntaje de Apgar de 9 a los 5 minutos del nacimiento, mostrando buenos resultados perinatales.

La finalidad de este estudio fue la de informar a la Unidad de Gestión de Obstetricia del análisis de situación del Hospital Público Materno Infantil sobre Colestasis Intrahepática del Embarazo, reconociéndola como una enfermedad prevalente y de incidencia creciente; y la de crear un registro de datos que perdure en el tiempo que permita optimar su actuación integral y realizar investigaciones posteriores que permitan mejorar su manejo. De esta manera, intentar identificar las condiciones de riesgo nos permitiría modificarlos en caso de ser posibles, mediante la estrecha vigilancia y el tratamiento de la patología, todo lo cual nos ofrece una ventaja sobre su evolución.

PROPUESTAS

Establecer la estratificación de las pacientes según la categoría de riesgo que presente al ingreso y durante su evolución, y con ello estandarizar la severidad y el momento de finalización del embarazo.

Niveles de riesgo	Clínica	Laboratorio
Leve	Prurito típico o atípico	GOT GPT Normales o < 50 U/L ABT Negativos o 10- 19 umol/L
Moderado	Prurito típico o atípico	GOT GPT 50- 100 U/L ABT 20- 39 umol/L
Severo	Prurito invalidante	GOT GPT > 100 U/L ABT > o igual a 40 umol/L

Estratificación de las pacientes y conductas según el riesgo: Basado en la categoría de

riesgo del protocolo de la Maternidad Sardá (Anexo 1):

Nivel de riesgo	Finalización
Leve	Semana 37
Moderado	Amniocentesis semana 34 Meconial finalizar Claro Amniocentesis semana 36 Meconial finalizar, Claro finalizar semana 37
Severo	Semana 34

Evaluar la resolución clínica al alta de la paciente ya sea a las 24 o 48 hs. posparto y seguimiento de la misma a los 15 días posparto,

para evaluación de resolución clínica y de laboratorio. Para ello, se citará a la paciente por consultorio externo y allí se solicitará el laboratorio.

NIVELES DE RIESGO	
● Alto Riesgo	AB \geq 40 mmol/l y/o Enzimas hepáticas (GOT y GPT) elevadas al doble o más del valor de corte otorgado por el laboratorio.
● Mediano Riesgo	AB entre 20 y 39 mmol/l y/o Enzimas hepáticas elevadas < del doble del valor de corte otorgado por el laboratorio.
● Bajo riesgo	A. AB <20 mmol/l y el resto del hepatograma normal, (nunca se alteró)
	B. AB <10 mcgrs/l y Hepatograma normalizado bajo tratamiento.
* Categoría especial	Independientemente de sus valores bioquímicos serán consideradas en esta categoría aquellas pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes personales o familiares de CIG en embarazos previos. • Antecedentes de Fetus muertos sin causa conocida o por CIG.

REFERENCIAS

1. PROAGO Programa de Actualización en Ginecología y Obstetricia, organizado por la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires. Colestasis Intrahepática del embarazo. Ed: Panamericana (2009).
2. Hospital Ramón Sardá. Guía de práctica clínica. Colestasis Intrahepática Gestacional, actualizada en Mayo 2011.
3. Eduardo Malvino. Obstetricia crítica (2007).
4. Juan Manuel Medina Lomeli, Rosa Alicia Jáuregui, Néstor Medina Castro, Daniela Medina Castro en Colestasis Intrahepática del embarazo. Artículo de revisión. México (2012).

5. Cerrillo Martínez, Arguello González en Colestasis Gravídica: Etiología, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento, Madrid, España (2005).

6. FASGO XXI. Sistema de Educación médica continúa a distancia. Obstetricia 1. Buenos Aires, Argentina. 2011

7. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Intervenciones para el tratamiento de la colestasis durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).