

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Mayo -Junio 2014

Año LXXIII
734

REVISIÓN

Morbilidad asociada a la morcelación del sarcoma uterino: caso clínico y revisión

Fargas Fàbregas F., Cusidó Gimferrer M., Plana Gutierrez A., Baulies Caballero S., Rodríguez I., Tresserra Casas F., Pascual Martínez M.A., Fabregas Xaudaró R.

ARTÍCULO ORIGINAL

Obesidad materna y resultados obstétricos

Domínguez M., Zambruno A.M., Cortabitarte J., Azuaga A., Essarroukh I.

CASO CLÍNICO

Adenomioma quístico versus mioma con degeneración quística.

Diagnostico diferencial

López-Olmos J.

Secuencia anemia policitemia espontánea.

Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

González M., Pérez E., Diaz Y., De Felipe O., Rodríguez J.M.

Tratamiento con cidofovir topico en neoplasia multicéntrica del tracto genital inferior en paciente con lupus eritematoso sistémico

Gómez Calvo A.I., Sendagorta Cudos E.,

Delgado Mucientes C., Verdú Martín L.,

Santamaría Lozano R.





TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

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

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

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

**CORRESPONDENCIA
CIENTÍFICA Y CRÍTICA
DE LIBROS:**
Hospital Universitario Santa Cristina
Cátedra de Obstetricia y Ginecología
1ª planta. Edificio A.
C/ Maestro Vives, 2
28009 Madrid

Correo electrónico:
tokoginecologia@gmail.com

Perioricidad:
6 números al año

Disponible en Internet:
www.tokoginecologia.org

**EDICIÓN
PUBLICIDAD**
91 353 39 92

SUSCRIPCIONES
91 353 39 92

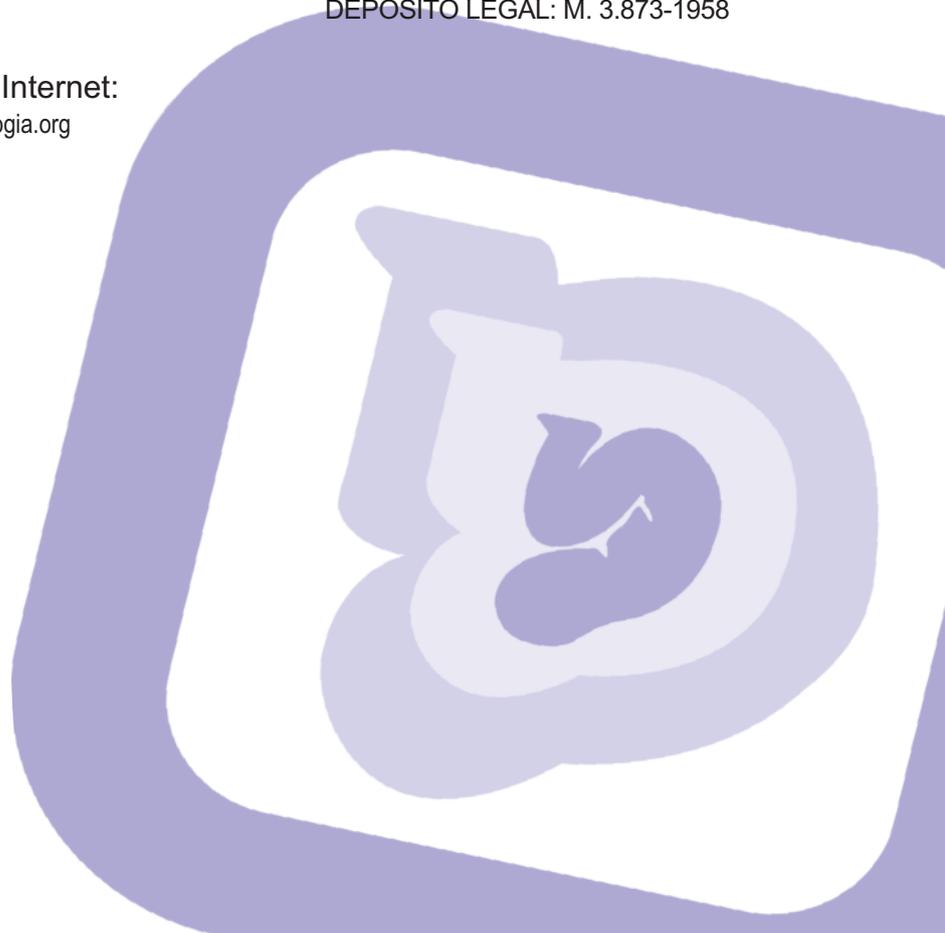
TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios válidos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

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

ISSN: 0040-8867

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

J. Cruz y Hermida

DIRECTOR CIENTÍFICO

J. M. Bajo Arenas

EDITOR ASOCIADO

I. Zapardiel Gutiérrez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

F. J. Haya Palazuelos

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Balasch Cortina, J.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Carreras Moratonas, E.
Cabero Roura, A.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
García Hernández, J. A.
González González, A.

Hernández Aguado, J.J.
Huertas Fernández, M.A.
Iglesias Guiu, J.
Laila Vicens, J. M.
Lanchares Pérez, J. L.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
López de la Osa, E.
Manzanera Bueno, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Palcios Gil-Antuñano, S.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Tejerizo López, L. C.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Xercavins Montosa, J.
Zamarriego Crespo, J.

COMITÉ CIENTÍFICO DE HONOR

Abad Martínez, L.
Berzosa González, J.
Cabero Roura, L.
Dexeus Trías de Bes, J.M.

Dexeus Trías de Bes, S.
Escudero Fernández, M.
Fabre González, E.
Fernández Villoria, E.

Garzón Sánchez, J.M.
González Gómez, F.
Parrilla Paricio, J. J.
Usandizaga Beguiristain, J. A.



SUMARIO

AÑO LXXIII ♦ MAYO - JUNIO 2014 ♦ NÚMERO 734

REVISIÓN

Morbilidad asociada a la morcelación del sarcoma uterino: caso clínico y revisión

*Fargas Fàbregas F., Cusidó Gimferrer M., Plana Gutierrez A., Baulies Caballero S.,
Rodríguez I., Tresserra Casas F., Pascual Martínez M.A., Fabregas Xaudaró R. 57*

ARTÍCULO ORIGINAL

Obesidad materna y resultados obstétricos

Domínguez M., Zambruno A.M., Cortabitarte J., Azuaga A., Essarroukh I. 61

CASO CLÍNICO

Adenomioma quístico versus mioma con degeneración quística.

Diagnostico diferencial

López-Olmos J. 67

Secuencia anemia policitemia espontánea.

Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

González M., Pérez E., Diaz Y., De Felipe O., Rodríguez J.M. 70

Tratamiento con cidofovir topico en neoplasia multicéntrica del tracto genital inferior en paciente con lupus eritematoso sistémico

*Gómez Calvo A.I., Sendagorta Cudos E., Delgado Mucientes C., Verdú Martín L.,
Santamaría Lozano R. 74*



CONTENTS

LXXIII YEARS ♦ MAY - JUNE 2014 ♦ NUMBER 734

REVIEW ARTICLES

Morbidity associated to sarcoma's morcellation: case report and review

Fargas Fàbregas F., Cusidó Gimferrer M., Plana Gutierrez A., Baulies Caballero S., Rodríguez I., Tresserra Casas F., Pascual Martínez M.A., Fabregas Xaudaró R. 57

ORIGINAL ARTICLE

Maternal obesity and pregnancy outcomes

Domínguez M., Zambruno A.M., Cortabitarte J., Azuaga A., Essarroukh I. 61

CASE REPORTS

Cystic adenomyoma versus leiomyoma with cystic degeneration.

Differential diagnosis

López-Olmos J. 67

Spontaneous twin anemia-polycythemia sequence: a case presentation and bibliographic review

González M., Pérez E., Diaz Y., De Felipe O., Rodríguez J.M. 70

Cidofovir topical treatment in multicentric neoplasia of the lower genital tract in patient with systemic lupus erythematosus

Gómez Calvo A.I., Sendagorta Cudos E., Delgado Mucientes C., Verdú Martín L., Santamaría Lozano R. 74



NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiología, patología clínica (diagnóstica o terapéutica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la indole gineco-obstétrica.

Como **normas generales**, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho. Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1ª Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indicar el TIPO de artículo (ver tipos más abajo).
- 2ª Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abreviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).
- 3ª Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan ser recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el *Copyright*.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a tokoginecologia@gmail.com, que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambios o correcciones a realizar si fuese menester. En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeras del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

Tipos de artículos

- **ORIGINALES:** El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponer recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras).
- **REVISIONES:** El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al día de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.



NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- **CASOS CLÍNICOS:** El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.
- **TRIBUNA HUMANÍSTICA:** Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

Seguirán las **Normas de Vancouver** para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

a) Revista, artículo ordinario:

De María AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.

Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

b) Libros:

Feigenbaum H. Echocardiography. 2ª Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.

En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.

Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se imprimen a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan crearse en el futuro.

Revisión

Morbilidad asociada a la morcelación del sarcoma uterino: caso clínico y revisión

Morbidity associated to sarcoma's morcellation: case report and review

Francesc Fargas Fàbregas^I, Maite Cusidó Gimferrer^I, Alba Plana Gutierrez^I, Sonia Baulies Caballero^I, Ignacio Rodríguez^{II}, Francesc Tresserra Casas^{III}, Maria Angela Pascual Martínez^{IV}, Rafael Fabregas Xaudaró^I

^I Departamento de Ginecología, Obstetricia y Ginecología

^{II} Departamento de Estadística

^{III} Departamento de Anatomía Patológica

^{IV} Departamento de Diagnóstico por la Imagen

Institut Universitari Quirón Dexeus, Barcelona

RESUMEN

El sarcoma, es un tumor poco predecible antes de su estudio anátomo-patológico, y un primer tratamiento de este, que no implique una extracción intacta de la masa, puede suponer un pronóstico fatal para la paciente, con una recidiva muy agresiva, en un periodo muy corto de tiempo. Reportamos el caso de una paciente de 50 años de edad, intervenida en otro centro, de histerectomía subtotal vía laparoscópica, por crecimiento de un mioma, con morcelación de la pieza. El estudio histopatológico de la pieza fue de leiomyosarcoma por la inmunohistoquímica. Acude a nuestro hospital, 6 meses después por masa abdominal. En la RMN se evidenció una masa sólida de unos 19cm, polilobulada, compatible con una recidiva. Se decide exéresis de la masa vía laparotómica. Se procede a la resección de la masa pélvica, traquelectomía con pieza de pelviperitonectomía; y omentectomía. El resultado histopatológico es de leiomyosarcoma interesando, pared abdominal izquierda, omento, y peritoneo visceral, sin afectación cervical. Se valora el caso por el comité y se decide tratamiento adyudante con quimioterapia. Ante un crecimiento desmesurado de un mioma, hay que sospechar siempre el posible diagnóstico de malignidad, ya que la forma con el que este se trata en un primer acto quirúrgico, puede tener connotaciones muy desfavorables para el pronóstico de esta paciente, presentando una recidiva muy precoz, y una enfermedad muy extendida en poco tiempo.

PALABRAS CLAVE

Sarcoma, morcelación

ABSTRACT

Sarcoma is a little predictable diagnosis prior to pathological study, and if the first treatment does include the complete mass removal, it can mean a fatal prognosis for the patient with an aggressive recurrence in a very short period of time. We report the case of a 50 years old patient, operated in another center of laparoscopic subtotal hysterectomy for a fibroid uterus, including specimen morcellation. The histopathological examination of the specimen was leiomyosarcoma. She came to our hospital 6 months later presenting an abdominal mass. In the MRI a 19cm solid mass was evidenced. Excision of the mass by laparotomy was decided, trachelectomy with pelviperitonectomy and omentectomy. Adjuvant treatment with chemotherapy was administered. An excessive growth of a myoma, always need to discard the diagnosis of malignancy, since the the first surgical procedure can have a very unfavorable connotations for the prognosis of the patient.

KEY WORDS

Sarcoma, morcellation

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos constituyen alrededor del 3% de las patologías malignas del útero, por lo que son tumores relativamente raros, de origen mesodérmico.

Son, en general, el grupo de tumores uterinos más malignos y se diferencian de los cánceres de endometrio en su diagnóstico, comportamiento clínico, patrón de diseminación y tratamiento; mostrando un peor pronóstico, elevada tasa de recidivas locales y de metástasis a distancia. (1) Presentamos el caso de una paciente intervenida por laparoscópica por útero miomatoso que acabó siendo un sarcoma uterino.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Francesc Fargas Fabregas
Institut Universitari Quirón Dexeus,
Gran Vía Carles III, num. 71-75
08028, Barcelona
Tlf.: 932274700 Fax:934170298
E-mail: frafar@dexeus.com

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 50 años de edad, intervenida en otro centro, de histerectomía subtotal vía laparoscópica, por crecimiento de un mioma, con morcelación de la pieza. El estudio histopatológico de la pieza fue de mioma uterino. Seis meses después de la cirugía, la paciente empieza a notar aumento del perímetro abdominal, y sensación de masa en hipogastrio. Se le practica un TAC abdominal que informa de hematoma organizado, pero la revisión de las preparaciones previas histológicas, y tras el análisis inmunohistoquímico, se modifica el diagnóstico a uno nuevo: Leiomiosarcoma.

Con este nuevo diagnóstico acude a nuestro hospital para valorar tratamiento.

En la exploración física se constata una tumoración en fosa iliaca izquierda, justo por debajo de la cicatriz de la laparoscopia previa; y parece diferenciarse otra masa a nivel suprapúbico. Con el tacto vaginal, parece notarse relación de continuidad entre ambas masas; desde Douglas, ocupando toda la pelvis, hasta llenar la fosa iliaca izquierda.

Se solicita una ecografía ginecológica, donde se visualiza una imagen compartimentada de aproximadamente 176x100 mm, que podría corresponder a una colección hemática, o a una masa abdominal (Figura 1).

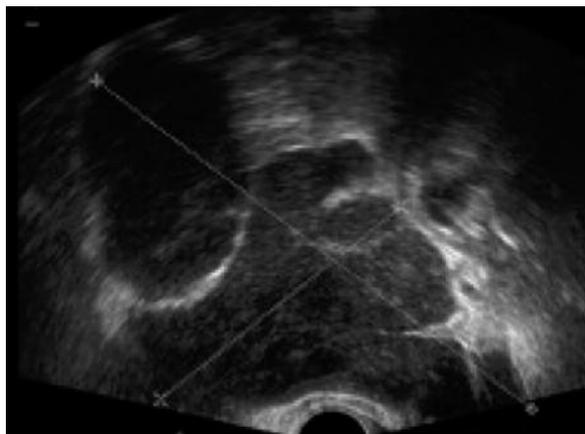


Figura 1. Ecografía ginecológica

En la resonancia magnética nuclear, se evidencia una masa sólida de unos 19cm, polilobulada, compatible con una recidiva. La masa contacta con cérvix, sin llegar a infiltrarlo, y se extiende en la fosa iliaca izquierda a través de la musculatura de la pared abdominal anterior, hasta la piel. (Figuras 2 y 3)

Los marcadores tumorales son negativos; y se decide completar el estudio de la masa, y su posible diseminación, mediante TAC torácico y biopsia de la masa. El TAC torácico se informa como normal; y la biopsia nos confirma el resultado de malignidad, informado como un sarcoma fusocelular con diferenciación muscular.

Se decide exéresis de la masa vía laparotómica, donde se visualiza una gran masa sarcomatosa, que ocupa toda la pelvis, con extensión de la misma hacia pared abdominal anterior a nivel de las incisiones de laparoscopia de la cirugía previa. Se observan también varias masas de menor tamaño, implantadas a nivel de diferentes puntos del peritoneo pélvico, y una masa de 5cm a nivel de omento.

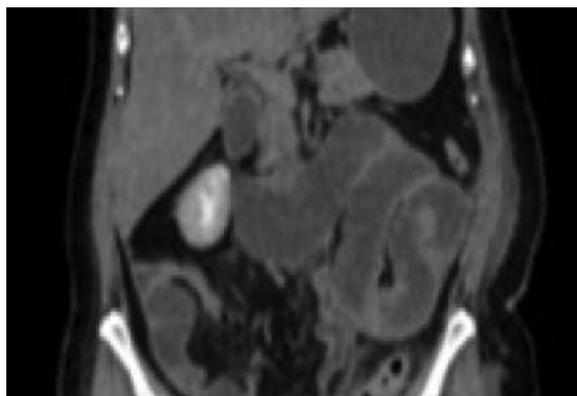


Figura 2. Resonancia magnética frontal.



Figura 3. Resonancia magnética, corte transversal

Se procede a cirugía compartimental con extirpación de parte de músculos oblicuo izquierdo y recto izquierdo, resección de la masa pélvica, extirpación del cuello restante, y omentectomía total.

El resultado histopatológico es de leiomiosarcoma interesando pared de fosa iliaca derecha, pared abdominal izquierda, omento, cavidad abdominal y peritoneo visceral. Cérvix con metaplasia escamosa y quistes de retención de mucosa endocervical.

Se decide tratamiento quimioterápico adyuvante con Gemcitabina y Docetaxel. A los 12 meses la paciente se encuentra viva y libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El sarcoma uterino es un tumor uterino relativamente raro (2-6% de los malignos). Hay un incremento relativo de la incidencia de los sarcomas tras tratamiento con tamoxifeno, y tras la radioterapia pélvica, con un riesgo relativo de 5,38 con un intervalo de 10-20años; ninguno de estos antecedentes se había presentado en nuestro caso.

Las variantes histológicas más comunes del sarcoma uterino son, el sarcoma estroma endometrial, el leiomiosarcoma y el tumor mülleriano mixto maligno (TMMM).

Los leiomiomas y el TMMM, representan el 40% de los tumores, seguidos del sarcoma estromal del endometrio, que representa el 15%.

En nuestro caso la paciente presentó un leiomioma, que es un tumor que se suele presentar entre los 43-53 años de edad, una edad algo inferior que en los otros tipos de sarcoma. Esta patología no tiene ninguna relación con la paridad, y los antecedentes de radioterapia pélvica, pueden demostrarse en un 4% de las pacientes. Muchas publicaciones han demostrado que la incidencia de los cambios sarcomatosos en los miomas uterinos benignos se sitúa entre el 0,13 y el 0,81% (2,3).

Los síntomas de debut son hemorragia vaginal, dolor o presión pélvica. Normalmente son de corta duración (6 meses de media) y no específicos.

El leiomioma, tiene un patrón de diseminación por expansión; invadiendo miometrio, vasos sanguíneos, estructuras pélvicas contiguas y abdomen; como es el caso de nuestra paciente, que se trata de una masa de gran tamaño, desde la pelvis hasta unos 5 centímetros supraumbilical.

Particularmente, en estos tipos histológicos de sarcomas, hay que descartar siempre la metástasis pulmonares, de aquí el hecho de que se le solicitara un TAC torácico una vez se había confirmado la histología de la recidiva tumoral. Estas metástasis pueden llegar a encontrarse en el 50% de las recidivas.

Las tasas de supervivencia en este tipo de pacientes, oscilan del 20 al 63%. El tamaño tumoral y los márgenes tumorales libres son los principales factores pronósticos macroscópicos; pero sobretodo, el número de mitosis en el tumor, ha sido el indicador microscópico más fiable de su comportamiento maligno. Aunque el índice mitótico no es el único parámetro que se utiliza para clasificar como malignos a los tumores de músculo liso, ya que otros factores microscópicos como las atipias celulares graves, y la necrosis coagulativa en las células tumorales, son otros de los factores citológicos que se utilizan.

Es por esto que un diagnóstico peroperatorio en este tipo de lesiones es muy difícil de realizar. Sobretodo cuando se trata de lesiones con potencial maligno intermedio, ya que diferenciar un mioma de una lesión de bajo grado, o de grado intermedio, es muy complicado, sinó prácticamente imposible para el patólogo, con una simple biopsia peroperatoria.

En cuanto al tratamiento, la histerectomía total, es el procedimiento estándar; considerando la ovariectomía bilateral en todas las pacientes menopáusicas.

La cirugía es la parte más importante del tratamiento, y es conveniente no retrasarla utilizando primero otros tipos de tratamientos neoadyuvantes. La cirugía exploradora es necesaria para conocer la extensión y la diseminación de la enfermedad, que son importantes para el tratamiento posterior.

En los leiomiomas, no es necesaria la linfadenectomía, ya que el riesgo de afectación ganglionar es muy bajo.

La radioterapia no aporta beneficios en cuanto al control de la enfermedad, ni a la supervivencia de las pacientes, de forma que no se considera en el tratamiento de estos subtipos histológicos de sarcomas. (4,5)

Por otro lado, la quimioterapia adyuvante ayuda a reducir la incidencia de metástasis a distancia. Se han observado varias sustancias quimioterápicas con actividad frente a los sarcomas. La doxorubicina parece ser el agente único más efectivo, llegando a una tasa de respuestas del 25%; aunque la combinación de más de un quimioterápico parece ser que es la opción que ofrece mejores respuestas; y la combinación de gencitabina con docetaxel, parece tener una tasa de respuestas de alrededor del 53% en las recidivas de los leiomiomas (6-9).

CONCLUSIONES

Se trata de un caso poco frecuente, y con una evolución muy rápida y agresiva. El hecho de que una simple biopsia peroperatoria no nos pueda servir de ayuda, a no ser que se trate de un sarcoma de alto grado, hace complicado el tratamiento quirúrgico de estas pacientes. De aquí la importancia de la sospecha clínica antes de operar a la paciente, para decidir adecuadamente el abordaje quirúrgico, y impedir cirugías mínimamente invasivas, que si bien son claras las ventajas que ofrece respecto a la cirugía abierta, pueden provocar expansión tumoral de estas lesiones (en caso de la no extracción intacta de la pieza, o la morcelación de esta), disminuyendo drásticamente la tasa de supervivencia de las pacientes.

De momento, de lo que más parecen beneficiarse las pacientes es del tratamiento quirúrgico radical, sin necesidad de linfadenectomía, ni radioterapia, en el caso de los leiomiomas; y la administración de quimioterapia adyuvante parece disminuir las recidivas de la enfermedad, y aumentar la tasa de supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelly K-LJ, Craighead PS Characteristics and management of uterine sarcoma patients treated at Tom Baker Cancer Center. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:132-139
2. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with Leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-469.
3. Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF Jr, et al. The treatment of Leiomyosarcoma: results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecol Oncol* 2004; 92:648-652.
4. Levenback C, Rubin SC, Mc Cormack PM, et al. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992; 45:202-205
5. Laitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:287-294.
6. Pearl ML, Inagami M, McCauley DL et al. Mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine (MAID) chemotherapy for gynecologic sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:745-748.
7. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-2831.
8. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;79:47-53.
9. Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, et al. Clinical experiences with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma for the uterus. *Gynecol Oncol* 2004;94:774-778.

Artículo Original**Obesidad materna y resultados obstétricos***Maternal obesity and pregnancy outcomes***Domínguez M., Zambruno A.M., Cortabitarte J., Azuaga A., Essarroukh I.**

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Línea

RESUMEN

La obesidad asociada al embarazo incrementa el número de complicaciones tanto maternas como perinatales.

Objetivo: Analizar la obesidad materna como factor de riesgo y los resultados obstétricos obtenidos, valorando la morbilidad materna durante el embarazo, parto, puerperio y del recién nacido.

Material y Métodos: Estudio analítico observacional prospectivo de cohortes, con 949 gestantes, clasificadas en tres categorías: normopeso, sobrepeso y obesidad del Área Sanitaria del Campo de Gibraltar atendidas en Hospital La Línea.

Resultados: En la población estudiada encontramos que el 49,84% tiene un IMC normal; 28,13% sobrepeso y 19,18% sufre obesidad.

Las patologías más incidentes son E.H.E y diabetes con incidencia del 12,3% y 12,1% de gestantes respectivamente; seguidas de mayor tiempo de hospitalización (9,3%), infección (8%), CIR/PEG (7,9%) y transfusión (5%). La obesidad fue un factor de riesgo para todas las patologías estudiadas: E.H.E. (RR 13,9); diabetes (RR 10,7); CIR/PEG (RR 7,9); transfusión (RR 8); mayor tiempo de hospitalización (RR 9,3) e infección (RR 14,9). Las diferencias obtenidas son estadísticamente significativas.

Conclusiones: La obesidad es un importante factor de riesgo durante el embarazo. Reduciendo las tasas de obesidad se obtendría una disminución de patologías importantes, así como mejores resultados obstétricos y una disminución de la morbilidad materna.

PALABRAS CLAVE:

Obesidad, embarazo, resultados obstétricos.

ABSTRACT

Obesity associated with pregnancy increases the number of both maternal and perinatal complications.

Objective: To analyze maternal obesity as a risk factor and obstetric results, assessing maternal morbidity during pregnancy, childbirth, postpartum and newborn.

Material and Methods: Prospective observational cohort analytic study with 949 pregnant women, classified into three categories: normal weight, overweight and obesity in the Health Care Field Gibraltar treated at Hospital La Línea.

Results: In the study population found that 49.84% had a normal BMI, 28.13% overweight and 19.18% are obese.

The pathologies are more incidents with EHE and diabetes incidence of 12.3% and 12.1% of pregnant women respectively followed by longer hospitalization (9.3%), infection (8%) CIR/PEG (7.9%) and transfusion (5%). Obesity was a risk factor for all the studied pathologies: EHE (RR 13.9), diabetes (RR 10.7), CIR / PEG (RR 7.9), transfusion (RR 8), longer hospitalization (RR 9.3) and infection (RR 14.9). The differences obtained are statistically significant.

Conclusion: Obesity is a major risk factor during pregnancy. Reducing obesity rates reduced major pathologies would be obtained, and better obstetric outcomes and a decrease in maternal morbidity.

KEYWORDS

Obesity, pregnancy, obstetric outcomes.

OBJETIVO

La obesidad asociada al embarazo incrementa el número de complicaciones tanto maternas como perinatales. El conocimiento y manejo de la obesidad en la gestación es fundamental para obtener buenos resultados obstétricos.

La prevalencia de la obesidad en la población adulta en España es del 15% siendo en este grupo de edad mayor en mujeres (17.5%). En Andalucía es algo superior que en resto de España (20,2%) (1,2).

La obesidad en la población gestante es un tema de interés que ha dado lugar al desarrollo de protocolos específicos. Este problema también ha sido analizado por la OMS, elaborando un documento al respecto (3).

Existen en la literatura múltiples estudios que informan de los malos resultados obstétricos en el grupo de obesidad respecto al normopeso (4, 5, 6, 7, 8).

Presentamos los resultados obstétricos y perinatales asociados a la obesidad en nuestra población.

CORRESPONDENCIA:**Dr. Manuel Domínguez González**

Hospital La Línea. Obstetricia y Ginecología
Avda. Menéndez Pelayo, 103
11300, La Línea - Cádiz
E-mail: manuedominguezg@hotmail.com

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio analítico observacional prospectivo de cohortes, con 949 gestantes, clasificadas en tres categorías: normopeso, sobrepeso y obesidad del Área Sanitaria del Campo de Gibraltar atendidas en el Hospital La Línea.

El objetivo del estudio consiste en analizar la obesidad materna como factor de riesgo y los resultados obstétricos obtenidos, valorando la morbilidad materna durante el embarazo, parto, puerperio y del recién nacido.

La población de estudio consiste en gestantes sanas del Área Sanitaria del Campo de Gibraltar, en seguimiento de su embarazo en el Hospital de La Línea de la Concepción durante un periodo de 15 meses.

Criterios de Inclusión: gestante que se controla embarazo en nuestro centro.

Criterios de Exclusión:

- HTA pregestacional
- Diabetes mellitus I y II
- Infrapeso IMC < 18.5 (Kg/m²)
- No asistir a controles hospitalarios

Al comienzo del embarazo se calcula el índice de Masa Corporal (IMC), incluyéndose en uno de los tres grupos de estudio.

La clasificación se realiza mediante la determinación del IMC y siguiendo la clasificación de la OMS del estado nutricional: normopeso (18.5-24.99 kg/m²), sobrepeso (25-29,99 kg/m²), u obesidad (≥30 kg/m²).

El seguimiento de la gestante es el habitual según el proceso de embarazo parto y puerperio. La gestante se vuelve a pesar al final de la gestación con la misma báscula.

Se tienen en cuenta las siguientes variables:

Variables maternas: Edad, peso al inicio del embarazo, altura, peso al final del embarazo, ganancia de peso e IMC al inicio de la gestación.

Variables de morbilidad materna y fetal y puerperio:

- Tipo de parto: eutócico, instrumental o cesárea
- Inducción del parto: Incluye maduración cervical (prostaglandinas/ medios mecánicos) y oxitocina.
- Transfusión: Incluye transfusión de concentrados de hematíes y tratamiento con hierro intravenoso.
- Infección: Agrupa infección, seroma, dehiscencia de episiotomía y de herida quirúrgica y fiebre puerperal.
- Tiempo de hospitalización materna > de 4 días.
- EHE (Estados Hipertensivos del Embarazo): Preeclampsia, eclampsia, HTA transitoria del embarazo, síndrome de HELLP.
- Diabetes gestacional: Incluye diabetes gestacional y glucosa alterada en ayunas.
- CIR: contabiliza tanto CIR (Crecimiento Intrauterino Restringido) como PEG (Pequeño para Edad Gestacional)
- Edad gestacional del parto: <37 semanas, 37-41+2 semanas, ≥41+3 semanas.

Variables sobre resultado neonatal:

- Peso del neonato: <2500 g, 2500-3999 g, ≥4000g
- Mortalidad perinatal: si/no

Variable	Valores
Edad materna	años
Peso al inicio de la gestación	Kg
Altura	metro
IMC al inicio de la gestación	kg/m ²
Peso al final de la gestación	Kg
Tipo de parto	eutócico/instrumental/cesárea
Inducción de parto	si/no
Transfusión	si/no
Infección	si/no
Tiempo de hospitalización materna >4 días	si/no
EHE	si/no
Diabetes gestacional	si/no
CIR	si/no
Edad gestacional en el parto	<37 sem. / 37-41+2 sem. / ≥41+3 sem
Peso del neonato	<2500 gr. / 2500-3999 gr. / ≥4000gr.
Macrosomía	si/no
Mortalidad perinatal	si/no

TABLA I - Variables de estudio

El propio equipo de investigación es el encargado de la recogida de datos, procesamiento de la información y análisis de resultados.

Para el análisis de los datos se utiliza el programa estadístico SPSS 15.0. Para la comparación entre grupos de las variables cualitativas se usó la prueba de chi cuadrado. Además se calcula el riesgo relativo (RR), Riesgo atribuible (RA) y Fracción atribuible del riesgo (FA) en relación a la obesidad materna. Se consideró como nivel de significación para todos los análisis un valor de p<0.05.

Resultados

En la población estudiada de 949 gestantes encontramos que el 49,84% tiene un IMC normal; 28,13% sobrepeso y 19,18% sufre obesidad.

A 27 gestantes con infrapeso (2.84%) las apartamos del estudio, quedando un total de 922 gestantes.

La media del IMC y el peso al inicio de la gestación de la muestra es de 25.85 y 68.4 Kg respectivamente. La media de peso al final de la gestación fue de 79.31 Kg. La ganancia de peso media es de 13,11, 12.56 y 10.88 Kg para gestantes con IMC normal, sobrepeso y obesidad respectivamente. No hay grandes diferencias en cuanto la edad en los grupos de estudio.

En cuanto a la paridad, los datos son similares en los tres grupos, aunque en el de obesas el 44% de las gestantes eran nulíparas frente al 51% de las normopeso y al 52,8% del grupo sobrepeso, no siendo estadísticamente significativo.

	Normopeso n/%	Sobrepeso n/%	Obesidad n/%	Total
Edad gestacional				P <0.001
<37	12 (6.4%)	17 (6.4%)	20 (11%)	49
37+1 a 41+2	431 (91.1%)	200 (74.9%)	127 (69.8%)	758
≥41+3	30 (2.5%)	50 (18.7%)	35 (19.2%)	115
Inducción parto				P <0.001
No	399 (84.4%)	188 (70.4%)	113 (62%)	700
Si	74 (15.6%)	79 (29.6%)	69 (38%)	222
Tipo de parto				P <0.001
Eutócico	341 (72.1%)	99 (37.1%)	78 (42.9%)	518
Instrumental	69 (14.6%)	90 (33.7%)	29 (15.9%)	188
Cesárea	63 (13.3%)	78 (29.2%)	75 (42.9%)	216
Peso neonato				P <0.001
<2500	12 (2.5%)	17 (6.4%)	27 (14.8%)	56
2500-3999	445 (94.1%)	212 (79.4%)	120 (65.9%)	777
≥4000	16 (3.4%)	38 (14.2%)	35 (19.2%)	89

TABLA II - Resultados obstétricos comparando grupos normopeso, sobrepeso y obesidad (chi cuadrado)

Resultados Obstétricos:

El 91% de las gestantes con normopeso tuvieron partos a término, un 6,4% fueron pretérmino y el 2,5% postérmino. En las gestantes con sobrepeso, el porcentaje de partos a término fue del 74,9%, llegando a tan sólo el 69,8% en las pacientes obesas. Estas últimas llegaron a tener un 11% de partos pretérmino y un 19,2% de partos postérmino.

El 94,1% de los recién nacidos de madres con normopeso tuvieron un peso entre 2500 y 3999g. El 65,9% de los recién nacidos de madres

obesas tuvieron un peso al nacer entre 2500-3999g, un 14,8% bajo peso al nacer y 19,2% de recién nacidos de más de 4000g.

Sólo el 15,6% de las pacientes normopeso tuvieron que ser inducidas, frente a un 29,6% de las sobrepeso y un 38% de las obesas.

Con respecto al tipo de parto, las normopeso tuvieron un 72,1% eutócicos, 14,6% instrumentales, y 13,3% cesáreas. Las gestantes con sobrepeso tuvieron 37,1% de partos eutócicos, 33,7% de partos instrumentales y 29,2% de cesáreas. En las gestantes con obesidad, el porcentaje de partos eutócicos es de 42,9%, 42,9% de cesáreas y sólo el 15,9% de partos instrumentales.

	E.H.E. P <0.001	Diabetes P <0.001	CIR/PEG P <0.001	Transfusión P <0.001	Infección P <0.001	>Hospitalización P <0.001	Mortalidad neonatal p=0,29
IMC normal	8/473 (1.69%)	10/473 (2.11%)	19/473 (4.01%)	5/473 (1.05%)	2/473 (0.42%)	6/473 (1.26%)	0/473 (0%)
Sobrepeso Obesidad	106/449 (23.6%)	102/449 (22.71%)	54/449 (12.02%)	42/449 (9.35%)	72/449 (16.03%)	80/449 (17.81%)	1/449 (0.22%)
TOTAL	114/922 (12.3%)	112/922 (12.1%)	73/922 (7.9%)	47/922 (5%)	74/922 (8%)	86/922 (9.3%)	1/922 (0.1%)
RR	13.9	10.7	2.9	8.8	14.9	14.0	--
RA	21.9%	20.6%	8.0%	8.3%	15.6%	16.5%	--
FA	92.7%	90.6%	66.6%	88.7%	89.3%	92.9%	--

TABLA III - Frecuencia, porcentajes, riesgo relativo (RR), riesgo atribuible (RA) y fracción atribuible (FA) de patología embarazo/puerperio

Resultados patologías embarazo/ puerperio:

Para el análisis de patologías en embarazo/puerperio se realizan 2 grupos: gestantes no expuestas a factor de riesgo (IMC normal: 473) y gestantes expuestas a factor de riesgo (sobrepeso/obesidad: 449).

La obesidad fue un factor de riesgo para todas las patologías estudiadas: E.H.E. (RR 13,9); diabetes (RR 10,7); CIR/PEG (RR 7,9); transfusión (RR 8); mayor tiempo de hospitalización (RR 9,3) e infección (RR 14,9).

En las 922 gestantes de nuestro estudio, sólo ha habido un caso de mortalidad perinatal en el grupo de obesidad. Debido a la baja incidencia, la diferencia no es estadísticamente significativa y no podemos obtener más datos de interés.

Las patologías más incidentes son E.H.E y diabetes con una incidencia del 12,3% y 12,1% de gestantes respectivamente; seguidas de mayor tiempo de hospitalización (9,3%), infección (8%), CIR/PEG (7,9%) y transfusión (5%).

Centrándonos en las pacientes con sobrepeso/ obesidad que tienen dichas patologías, encontramos que su obesidad es la causa de esas patologías (FA) en el 89,3% de las infecciones, el 92,9% de los mayores tiempos de hospitalización, el 92,7% de E.H.E, el 90,6% de las diabetes, el 88,7% de las transfusiones y el 66,6% de los CIR/PEG.

DISCUSIÓN

La media de ganancia de peso en nuestro estudio en el grupo de normopeso fue de 13,1 kg, lo cual se encuentra dentro de los valores de normalidad recomendados (11,5-16 kg), mientras que para las gestantes con sobrepeso y obesidad, el aumento ponderal fue superior al recomendado: Para sobrepeso y obesidad el máximo recomendado es 11,5 y 7 kg respectivamente, y en las mujeres de nuestro estudio, la ganancia de peso media fue de 12,6 y 10,9 kg respectivamente (9).

Partos pretérmino y postérmino:

Honest en 2004 (10) concluye que el IMC materno no es útil para predecir el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación. El metaanálisis de McDonald en 2006 (11) dice que las mujeres con sobrepeso y obesidad tienen un mayor riesgo de parto prematuro antes de las 32 semanas y parto prematuro inducido antes de las 37 semanas, siendo posibles cifras mayores de nacimientos pretérmino en este grupo, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

En una revisión sistemática publicada en 2009 (12), se afirma que la inducción de parto asociada a gestantes con sobrepeso u obesidad conllevan un mayor riesgo de partos pretérmino y bajo peso al nacer, y ese podría ser el motivo de partos pretérmino en ese grupo de gestantes.

En nuestro grupo, las gestantes obesas tuvieron 11% partos pretérmino, siendo este porcentaje casi el doble que el de las gestantes con normopeso que tuvieron un parto pretérmino (6,4%).

Por el lado contrario, varios estudios demostraron un aumento significativo de embarazo de curso prolongado en mujeres obesas (13). Los mecanismos por los cuales la obesidad confiere un mayor riesgo de embarazo prolongado no han sido aclaradas, probablemente sea una disminución de la contractilidad uterina en las mujeres con sobrepeso/obesidad (13,14,15) la responsable de un mayor porcentaje de inducción de parto en estas mujeres (16).

Con respecto a los nacidos postérmino, las mujeres con obesidad tuvieron un 19,2% de partos por encima de la 41+3 semanas (normopeso 2,5%).

En nuestro centro, se finaliza por protocolo la gestación en vías de prolongación a las 41+3 semanas, lo cual puede influir en el elevado número de inducciones por este motivo.

Peso del recién nacido:

La obesidad antes del embarazo y la ganancia de peso durante el mismo juegan un papel importante en la determinación del peso al nacer (17) y es un importante predictor del peso en el RN, así como un factor de riesgo de macrosomía fetal (OR 3,1 IC 95% [1,5-6,1]). Varios estudios han demostrado que el aumento de peso durante el embarazo tiene una relación lineal con el peso al nacer (17,18,19).

De nuestro estudio descubrimos que mientras el 94,1% de los RN de madres con normopeso tuvieron un peso de entre 2500 y 3999g, sólo el 66% de los RN de madres con obesidad nacieron con un peso entre 2500-3999g, siendo el 14,8% RN de bajo peso y el 19,2% RN con peso superior a 4000g.

Inducción del parto:

La inducción de parto en gestantes con obesidad o sobrepeso va a obedecer más frecuentemente a 2 causas fundamentales: gestaciones cronológicamente prolongadas o finalización de la gestación por patología materna asociada (hipertensión, diabetes) antes de las 37 semanas.

Al 29,6% de las gestantes con sobrepeso y al 38% de las obesas se les indujo el parto, en contraposición a las embarazadas con IMC normopeso, en las que sólo al 15,6% se les practicó una inducción, resultados similares aunque algo más extremos que los publicados por Arrowsmith en 2011 (17).

Tipo de parto:

Los resultados publicados por Denison et al. (20) son similares a los obtenidos en nuestro estudio: el porcentaje de partos instrumentales no sufrió una variación llamativa según el IMC de la gestante, algo que sí que ocurría en el porcentaje de partos por cesárea, aumentando el porcentaje de nacimientos por cesárea según aumentara el IMC materno.

La obesidad antes del embarazo aumenta la probabilidad de cesárea tanto urgente como electiva (21) y también el aumento excesivo de peso antes y durante el embarazo aumenta el riesgo de parto por cesárea (22).

Existe un aumento de cesáreas cuya indicación son la desproporción cefalopélvica y la no progresión de parto (23, 24).

Estados Hipertensivos del Embarazo:

El riesgo de preeclampsia se duplica con cada aumento en 5 unidades del IMC antes del embarazo (25).

El mecanismo por el cual la obesidad confiere un mayor riesgo de preeclampsia no se conoce. Las hipótesis actuales sugieren que los cambios fisiopatológicos asociados con la obesidad relacionados con el riesgo cardiovascular, tales como resistencia a la insulina, la hiperlipemia y la inflamación subclínica, serían los responsables de la mayor incidencia (26).

Nuestros resultados son muy elevados si se compara con otros estudios porque incluimos todos los EHE, cuando en otros estudios sólo incluyen preeclampsia.

Diabetes:

La diabetes gestacional se considera la complicación médica más frecuente durante la gestación y su incidencia en gestantes obesas se incrementa en relación a la de la población obstétrica general (6-12 % frente a 2-4%), haciendo que la magnitud de este riesgo se correlacione directamente con el aumento de peso materno (27) y demostrándose que la obesidad es un factor de riesgo independiente para desarrollar diabetes.

El aumento del riesgo de diabetes tipo 2 en estas mujeres con sobrepeso u obesidad está relacionado principalmente con un aumento excesivo de resistencia a la insulina (28) y una mayor probabilidad en el futuro de desarrollar DM2 y/o síndrome metabólico (2 veces más riesgo comparadas con mujeres de peso normal) (29).

Infecciones:

La mujer embarazada obesa tiene mayor riesgo de infección después del parto (en la cicatriz laparotómica postcesárea, episiorrafia, endometritis...), independientemente del tipo de parto y a pesar del uso de antibióticos profilácticos (30).

La pobre vascularización del tejido adiposo subcutáneo y la formación de seromas y hematomas podrían ser motivos del aumento de riesgo de infección de la herida quirúrgica (31). Sebire en 2001(32) informó de una OR de 2,24 (IC 99% 1,91-2,64) para la infección de herida quirúrgica en mujeres obesas en comparación con mujeres de peso normal.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son muy elevados probablemente debido a que en esta variable incluimos seromas, dehiscencia episiorrafias, hematomas, infección y fiebre puerperal, siendo el seroma la complicación más frecuente.

Crecimiento Intrauterino Restringido:

Las mujeres con sobrepeso/ obesidad pueden desarrollar más frecuentemente esta patología maternofetal, probablemente por su relación con la alteración vascular placentaria asociado o no a estados hipertensivos del embarazo (33).

Hemorragias y necesidad de transfusión:

La obesidad materna constituye un factor de riesgo para hemorragias uterinas moderadas/graves durante el tercer periodo de parto, pero en los estudios existen resultados dispares. La hipótesis de menor contractilidad uterina en este tipo de pacientes ya de por sí es un factor que ocasiona mayor número de hemorragias en el alumbramiento(17) y provocaría descensos de las cifras de Hemoglobina y hematocrito en el puerperio en estas mujeres.

Tiempo de hospitalización:

Según Denison (21), el tiempo medio de estancia hospitalaria, así como los costes de la atención sanitaria se ven aumentados en mujeres con un IMC diferente al normopeso, probablemente debido a la morbilidad asociada existente en estas gestantes durante el embarazo y el puerperio que ya hemos descrito con anterioridad, así como un mayor número de visitas antenatales en su programa de salud de la embarazada y un mayor número de prescripción de medicamentos (34).

Mortalidad perinatal:

La mortalidad perinatal no obtuvo resultados estadísticamente significativos en nuestra muestra, de igual forma que ocurre en la mayoría de estudios al respecto, en los que existen factores de confusión no ajustados (35) como la diabetes, hipertensión o CIR graves.

La obesidad es un importante factor de riesgo durante el embarazo. El asesoramiento previo y durante el embarazo es fundamental en mujeres obesas. El objetivo es proporcionar una información y seguimiento adecuados, así como sensibilizar a la gestante, fomentando hábitos saludables como una correcta alimentación y ejercicio físico durante el embarazo.

Reduciendo las tasas de obesidad se obtendría una disminución de patologías importantes, así como mejores resultados obstétricos y una disminución de la morbilidad materna.

AGRADECIMIENTOS

A todo el Servicio de Partos del Hospital La Línea, especialmente a quienes trabajan en las consultas de obstetricia número 4 y 5 y secretaria, por ayudarnos a recopilar los datos del estudio, porque sin ellas, no hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de la Obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (12): 460-6.
2. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consenso para evaluación del sobrepeso y la obesidad y establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (5):184-96.
3. World Health Organization. Maternal Anthropometry and Pregnancy Outcomes: a WHO collaborative project. *WHO bulletin* 1995; 73: 1s-98s.
4. Denedy MC, Avalos G, O'Reilly MW, O'Sullivan EP, Dunne FP. The impact of maternal Obesity on gestational outcomes. *Ir Med J.* 2012; 105(5 Suppl): 23-5.
5. Crane JM, Blanco J, Murphy P, Burrage L, D Hutchens. The effect of gestational weight gain by BMI on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31(1):28-35.
6. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013; 36(1):56-62.
7. Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, Spong CY, Carpintero MW et al. Maternal BMI, glucose tolerance and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(1):62-7.
8. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(5):417.e1-6.
9. Proceso Asistencial Integrado Embarazo, parto y puerperio. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. 2005.
10. Honest H, Bachmann LM, Ngai C, Gupta JK, Kleijnen J, et al. The accuracy of maternal anthropometry measurements as predictor for spontaneous preterm birth-a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119(1):11-20.
11. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J; Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2010; 341:c3428.
12. Shah PS, Zao J; Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2009; 116(11):1425-42.
13. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, et al. Maternal Obesity, Uterine Activity, and the Risk of Spontaneous Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(1):48-52.
14. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(5):1189-93.
15. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, J Evans. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG.* 2005; 112(6):768-72.
16. Hollowell J, Pillas D, Rowe R, Linsell L, Knight M, Brocklehurst P. The impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low risk women: secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study. *BJOG.* 2014; 121(3):343-55.
17. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG.* 2011; 118(5):578-88.
18. Johnson, JW, Longmate, JA, Frentzen, B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(2):353-70.
19. Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F; ATLANTIC DIP Collaborators. ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care.* 2010; 33(3):577-9.
20. Denison F, Norwood P, Bhattacharya S, Duffy A, Mahmood T, et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG.* 2014; 121(1):72-82.
21. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, WC Smith, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women--systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev.* 2009; 10(1):28-35.
22. Kaiser PS, Kirby RS. Obesity as a risk factor for cesarean in a low-risk population. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(1):39-43.
23. Witter, FR, Caulfield, LE, Stoltzfus, RJ. Influence of maternal anthropometric status and birth weight on the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(6):947-51.
24. Young, TK, Woodmansee, B. Factors that are associated with cesarean delivery in a large private practice: the importance of prepregnancy body mass index and weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(2):312-8.
25. O'Brien, TE, Ray, JG, Chan, WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology.* 2003; 14(3):368-74.
26. Bodnar, LM, Ness, RB, Harger, GF, Roberts, JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(12):1198-206.
27. Salinas H et al. Resultados obstétricos asociados al incremento del índice de masa corporal durante el embarazo en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile *Clin Invest Gin Obst.* 2008; 35(6):202-6.
28. Catalano, PM, Kirwan, JP, Haugel-de Mouzon, S, King, J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 2003; 133:1674S-1683S.
29. O'Sullivan, JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA.* 1982; 248(8):949-52.
30. Robinson, HE, O'Connell, CM, Joseph, KS, McLeod, NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(6):1357-64.
31. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(5 Pt 1):959-64.
32. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1175-82.
33. Becker T, Vermeulen MJ, Wyatt PR, Meier C, Ray JG. Maternal Obesity and the Risk of Placental Vascular Disease. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30(12):1132-6.
34. Chu SY, Bachman DJ, Callaghan WM, Whitlock EP, Dietz PM et al. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care. *N Engl J Med.* 2008; 358(14):1444-53.
35. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(3):223-8.

Caso Clínico

Adenomioma quístico versus mioma con degeneración quística. Diagnóstico diferencial

Cystic adenomyoma versus leiomyoma with cystic degeneration. Differential diagnosis

López-Olmos J.

Unidad de Ginecología del Centro de Especialidades de Monteolivete, de Valencia.

RESUMEN

Presentamos dos casos clínicos, uno, de adenomioma quístico; y otro, de leiomioma con degeneración quística. Hacemos el diagnóstico diferencial entre ellos, y mencionamos otras posibilidades de patología quística intramiometrial.

PALABRAS CLAVE

Adenomioma quístico, leiomioma con degeneración quística, ecografía vaginal.

ABSTRACT

We present two clinical cases: first, a cystic adenomyoma; and second, one leiomyoma with cystic degeneration. The differential diagnosis was made, and we mention other possibilities of intramyometrial cystic pathology.

KEY WORDS

Cystic adenomyoma, leiomyoma with cystic degeneration, vaginal sonography.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la patología miometrial, lo más frecuente son los leiomiomas y la adenomiosis. Más rara es la patología quística o vascular (1).

La adenomiosis son glándulas y estroma endometriales en el miometrio e hipertrofia del miometrio adyacente (2). Puede ser: difusa, con focos amplios dispersos, o nodular (adenomioma). Clínicamente, cursa con aumento del tamaño uterino, dolor pélvico, dismenorrea y menorragias. Es más frecuente en multíparas.

La adenomiosis, en la ecografía vaginal, se ve (2): aumento de tamaño difuso del útero, miometrio heterogéneo, quistes miometriales pequeños (< 5 mm), áreas heterogéneas miometriales circunscritas, bordes poco definidos y lagunas anecoicas. Otros signos son (3): nódulos como miomas, estriaciones lineales, sobredefinición de la unión endometrio-miometrio y pseudoensanchamiento del endometrio.

El adenomioma, nodular, puede ser indistinguible del leiomioma en la imagen. El adenomioma quístico, se confunde con leiomioma con degeneración quística o hemorrágica, o con hematómetra con útero no comunicante.

Los leiomiomas son los tumores benignos más frecuentes en la mujer en edad reproductiva, y la 1ª indicación de histerectomía (1). Los miomas pueden presentar distintos tipos de degeneración: hialina, edematosa, mucoide o mixoide, hemorrágica, quística o cálcica. En la degeneración quística, se forma un quiste, señal de líquido, en el centro del mioma.

En este trabajo, presentamos dos casos clínicos, uno de adenomioma quístico, y otro de leiomioma con degeneración quística, para insistir en el diagnóstico diferencial entre ellos, y comentar otras posibilidades de patología quística intramiometrial.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jorge López-Olmos
Avda. Navarro Reverter, 4, 13ª
46004 - Valencia
E-mail: jlopezo@sego.es

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 45 años, secundípara, sin antecedentes personales de interés. Menarquia a los 14 años. Fórmula menstrual, FM = 4/30. Anticoncepción: preservativo. Consultó para revisión, encontrándose asintomática. En la exploración, presentaba hirsutismo en abdomen, brazos y piernas. Tenía un útero globuloso, y en la ecografía vaginal (Figura 1): línea endometrial, LE = 3 mm, y se apreciaba un adenomioma quístico de 19 x 25 mm. Los ovarios eran normales, el derecho, OD, con un folículo. La citología cervicovaginal fue negativa, así como las mamografías.

Se solicitó histeroscopia diagnóstica, que informó de cavidad libre, y endometrio secretor, que se confirmó en la biopsia endometrial. En las revisiones anuales posteriores, durante 4 años, las citologías fueron negativas, y el adenomioma quístico persistió con la misma imagen sin cambios de tamaño

Caso 2

Mujer de 41 años, nuligesta, sin antecedentes personales de interés. Consultó de urgencia en el hospital por metrorragia. Le transfundieron por anemia grave, 2 unidades de concentrado de hematies, y nos la remiten a la consulta para revisión. En la exploración se trata de un útero miomatoso. La ecografía vaginal (Figura 2), muestra una imagen econegativa de mioma con gran quiste intraútero de 62,6 x 62 mm. Los ovarios eran normales. La citología fue negativa. En la biopsia endometrial: escasos fragmentos de mucosa endometrial y material mucoide, insuficiente para diagnóstico.

Ante el diagnóstico de: mioma con degeneración quística, hemangioma uterino o hematómetra, se solicitó RMN, resonancia magnética nuclear. El informe de RMN dice: en útero se identifica masa miometrial submucosa de 94 x 114 x 128 mm que presenta áreas de degeneración quística en su interior, la mayor de 61 x 44 x 84 mm. La masa presenta una cápsula y desplaza la línea endometrial a la derecha. Es una masa hipervascular, y sugiere como primera posibilidad diagnóstica: mioma uterino con degeneración quística. Ovarios normales.

Se practicó intervención, miomectomía por laparotomía. El informe de Anatomía Patológica indica: masa nodular bien delimitada que pesa 502 g y mide 12 x 11 x 10 cm, de color amarillento, con una superficie con áreas quísticas y otras con áreas mixoides. El diagnóstico es: leiomioma sin signos de malignidad. Degeneración quística.



Figura 1. Adenomioma quístico en ecografía vaginal



Figura 2. Mioma con degeneración quística en ecografía vaginal

DISCUSIÓN

En el primer caso, hablamos de adenomioma quístico, por ser una mujer de 45 años, para, premenopáusica, y aunque asintomática, presentaba útero globuloso a la exploración. Una imagen de adenomioma quístico en la ecografía, que en la histeroscopia se comprobó cavidad libre. La imagen ecográfica persistió años sin cambiar de tamaño, y la paciente se mantuvo asintomática.

En el segundo caso, se trata de un útero miomatoso con degeneración quística. La paciente presentó metrorragia y fue trasfundida por anemia grave. La degeneración quística del mioma, vista en ecografía, se confirmó en la RMN, que siempre debe pedirse si hay dudas o previa a la cirugía. En este caso se practicó miomectomía por laparotomía, y la anatomía patológica confirmó se trataba de un leiomioma con áreas quísticas.

En la patología quística miometrial, hay que considerar los siguientes diagnósticos diferenciales (1):

- (a) Leiomioma con degeneración quística: se da en 4%. Hay corona de tejido leiomatoso periférico, con una hipervascularización periférica.
- (b) Adenomioma quístico: es rara adenomiosis focal, intramural, y a veces de gran tamaño, con nivel líquido-líquido indica hemorragia.
- (c) Malformaciones congénitas uterinas.
- (d) Hidrosalpinx intraútero.
- (e) Hidrocolpos y hematocolpos.
- (f) Piómetra y hematómetra.
- (g) Voluminosos quistes de Naboth.
- (h) Tumor quístico adenomatoide.
- (i) Adenocarcinoma endocervical mucinoso quístico.
- (j) Mesotelioma quístico.
- (k) Equinococosis.
- (l) Quiste hidatídico uterino.
- (m) la patología vascular intramiometrial

Para el diagnóstico diferencial entre adenomioma quístico (AMQ) y la degeneración quística de un leiomioma (DQLM), hay que tener en cuenta que el AMQ es raro, puede contener hemorragia menstrual, y está rodeado de pared sólida. La adenomiosis tiene efecto masa de contorno irregular. Mientras que el mioma tiene más efecto masa que la adenomiosis, y está más marcado (4).

El AMQ puede simular una malformación uterina y es un problema diagnóstico (5). Puede parecer un útero bicorne y hematómetra en cuerno rudimentario. O puede parecer un mioma del ligamento ancho.

La DQLM puede simular un absceso endometrial tras endometritis postparto (6). Los miomas en la ecografía tienen varias presentaciones atípicas.

Otra masa quística pélvica que puede encontrarse es el mesotelioma benigno del útero (7), es un tumor raro, asintomático, de descubrimiento casual, que se da más en la trompa y útero, que en ovario.

Nosotros tuvimos un caso de leiomioma subseroso gigante con degeneración mixoide quística (8), que simulaba una neoplasia ovárica. Esto mismo les ocurrió a Aydin y cols (9), con un leiomioma subseroso, grande, quístico, pediculado, con degeneración quística, secuela del edema.

Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta serían: el saco ovular de una gestación inicial, en el centro del mioma con pequeña degeneración quística. O si está en la periferia, pensar también en un embarazo cornual.

Finalmente, en resumen: el AMQ se observa en mujeres parás y mayores. Es una lesión quística independiente de la luz endometrial, cubierta por miometrio hipertrófico. En la RMN hay que ver los cuernos uterinos normales. Si no es posible, habría que hacer HSG, histerosalpingografía, para comprobarlo. La RMN también diagnostica la DQLM.

BIBLIOGRAFIA

1. Bazot M, Deux J.F, Dahbi N y Chopier J. Pathologie myométriale. J Radiol, 2001, 82, 1819-1840.
2. Salem S y Wilson S.R. Ecografía ginecológica, vol 1, cap 15, pags 538-541, en Diagnóstico por ecografía, de Rumack, C.M; Wilson, S.R; Charbonneau, J.W y Johnson, J-A. Elsevier, Madrid, 3ª ed, 2006.
3. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, Wang L, Atri M, Siegelman E.S y Rohoman L. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. Radiographics, 1999, 19, S147-S160.
4. Park B.K. Adenomyosis, cap 5, pags 141-165, y Uterine myoma, cap 4, pags 89-139, en Radiology illustrated: Gynecology imaging, de Kim, S.H (ed). Springer, Heilderberg, 2ª ed, 2012.
5. Jain N y Goel S. Cystic adenomyoma simulates uterine malformation: a diagnostic dilemma: case report of two unusual cases. J Hum Reprod Sci, 2012, 5, 3, 285-288.
6. Carlan S.J, O'Brien W.F, Holbrook J, Mastrogiannis D y Vaughn V. Cystic degeneration of a leiomyoma masquerading as a postoperative abscess. Am J Perinatol, 1992, 9, 3, 175-178.
7. Murali M, Kedous Z, El Fekih C, Ben Haj Hassine A, Ayadi A y Ben Zineb N. Unexpected diagnosis of a cystic pelvic mass: benign mesothelioma of the uterus: case report. Tunis Med, 2010, 88, 8, 605-609.
8. López-Olmos J. Leiomioma subseroso gigante con degeneración mixoide quística. (Caso clínico). Acta Ginecol, 2001, 58, 87-90.
9. Aydin C, Eris S, Yalcin Y y Selim H.S. A giant cystic leiomyoma mimicking an ovarian malignancy. Int J Surg Case Reports, 2013, 4, 1010-1012.

Caso Clínico

Secuencia anemia policitemia espontánea. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

Spontaneous twin anemia-polycythemia sequence: a case presentation and bibliographic review

González M., Pérez E., Díaz Y., De Felipe O., Rodríguez J.M.

Hospital Universitario Infanta Elena de Valdemoro. Madrid

RESUMEN

Las gestaciones monocoriales se caracterizan por compartir la unidad placentaria, que presenta en la mayor parte de los casos anastomosis vasculares que permiten el intercambio sanguíneo de un feto a otro y viceversa. Esta peculiaridad es el sustrato para el desarrollo de complicaciones severas patognomónicas de este tipo de gestaciones, como la Transfusión Feto-Fetal y la Secuencia Anemia Policitemia.

El Síndrome de Transfusión Feto-fetal es más frecuente y se caracteriza de forma típica por una secuencia oligoamnios-polihidramnios mientras que la secuencia Anemia Policitemia, menos frecuente, se caracteriza por una diferencia de hemoglobina entre ambos fetos sin objetivarse diferencias en la cantidad de líquido amniótico.

La placenta de las gestaciones que se complican con la secuencia anemia policitemia se caracteriza por presentar anastomosis arteriovenosas muy pequeñas, que permiten una transfusión lenta de sangre de un feto al otro, provocando esa diferencia gradual de hemoglobina entre ambos fetos.

Esta complicación puede ocurrir espontáneamente en un 5% de este tipo de gestaciones pero es ligeramente más frecuente (1-10%) después de un tratamiento láser del síndrome de Transfusión Feto-fetal severo.

En este caso clínico presentamos un caso de secuencia anemia policitemia en una gestación monocorial-biamniótica diagnosticado prenatalmente.

PALABRAS CLAVE

Gestación monocorial. Secuencia anemia-policitemia. Complicación gestación gemelar monocoriales.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Esther Pérez Carbajo
Hospital Universitario Infanta Elena
Avda. Reyes Católicos, 21
28342 Valdemoro - Madrid
E-mail: estherpcarbajo@hotmail.com

ABSTRACT

Monochorionic twins share a single placental unit and is characterized by the presence of vascular anastomoses, allowing the transfer of blood from one fetus to the other.

This peculiarity is the substrate for the development of severe complications pathognomonic of monochorionic twins, as twin-twin transfusion syndrome and twin anemia-polycythemia sequence.

Twin-twin transfusion syndrome is more frequent and is characterized by the twin oligopolyhydramnios while twin anemia-polycythemia sequence is characterized by large intertwin hemoglobin differences without amniotic fluid discordance. Monochorionic twin complicated with twin anemia-polycythemia sequence present a placenta characterized by the presence of minuscule arteriovenous vascular anastomoses, that allow a slow transfusion of blood, leading gradually to highly discordant hemoglobine levels.

This complication may occur spontaneously or after incomplete laser treatment in twin-twin transfusion syndrome. The spontaneous form complicates approximately 5% of this pregnancy, whereas the postlaser form is more frequent and may occur in 1-10% of twin-twin transfusion syndrome.

We present a case of anemia-polycythemia sequence in a monochorionic - diamniotic pregnancy diagnosed postnatally.

KEY WORDS

Monochorionic twins. Twin anemia-polycythemia sequence. Monochorionic twins complication.

INTRODUCCIÓN

En las gestaciones monocoriales, ambos gemelos comparten una única unidad placentaria, que en la mayoría de los casos se caracteriza por la presencia de anastomosis vasculares, que permite el paso de sangre de un gemelo a otro y viceversa. Si esta transfusión de sangre se lleva a cabo de forma desbalanceada, puede provocar complicaciones como el Síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) o la secuencia anemia policitemia (TAPS).

En el TAPS, se produce una transfusión lenta de sangre de un feto al otro, provocando una diferencia gradual de hemoglobina entre ambos fetos, con el resultado de un feto anémico y otro poliglobúlico. Aunque

el mecanismo etiologico coincide con el STFF en que es secundario a comunicaciones vasculares en la placenta unica, los fetos no tienen porque estar hiper o hipovolemicos (como es el caso en el STFF). En estos casos, suele existir una transfusion cronica de mucho menor volumen sanguineo, a traves de anastomosis vasculares de muy pequeno diametro. Ocurre de forma espontanea en un 5% de las gestaciones monocoriales no complicadas, y en 1-10% tras un tratamiento laser de un STFF severo.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 36 años, G2P1, sin antecedentes de interés. Gestación actual gemelar, monocorial-biamniótica espontánea de curso normal con controles habituales según protocolo cada 2 semanas con crecimiento de ambos fetos acordes con edad gestacional, sin signos ecográficos de transfusión feto-fetal. Resto de control gestacional dentro de la normalidad.

En la semana 33 se realiza ecografía de control objetivándose los siguientes datos: ambos fetos en cefálica, peso fetal estimado 1895 gramos y 2065 gramos, líquido amniótico normal en ambos. El primer gemelo presenta signos ecográficos de anemia fetal con una velocidad máxima de arteria cerebral media expresada en múltiplos de la mediana (MoM) de 1,63 y el segundo gemelo presenta velocidad máxima de la arteria cerebral media 0,82 MoM.

La paciente refiere contracciones por lo que se remite a sala de paritorio para registro cardiotocográfico objetivándose dinámica uterina por lo que se inicia pauta de tocolisis y maduración pulmonar. A las 48 horas inicia trabajo de parto y finalizando en cesárea por no progresión de parto, naciendo primer gemelo varón de 2065 gramos con Apgar 6/8 y Reanimación tipo III, pH de cordón 7,22, y el segundo gemelo de 2100 gramos con Apgar 8/10, reanimación tipo 0 y pH de cordón 7,33.

A la exploración llama la atención la extrema palidez del primer gemelo y la coloración pletórica del segundo. En los estudios analíticos realizados al nacer se obtienen los siguientes resultados: 1º gemelo Hemoglobina (Hb) 6,8 gr/dl Hematocrito (Hto) 21% que precisa transfusión sanguínea, 2º gemelo Hb:27, Hto 80% que precisa exanguinotransfusión. Ambos presentan una evolución posterior favorable siendo dados de alta a los 11 días de vida y encontrándose en la actualidad al año de vida sin secuelas.

	1º Gemelo	2º Gemelo
Hematis	1,8 x 10 ⁶	7,1 x 10 ⁶
Hemoglobina	6,8 g/dl	27 g/dl
Hematocrito	21,6%	80,6%
VCM	119,3	113
Plaquetas	242 000	167000

Tabla I. Diferencias analíticas de los dos gemelos al nacer



Figura 1a. Medición por ecografía del PVS-MCA. En este caso es mayor de 1.5 MoM, reflejando anemia fetal

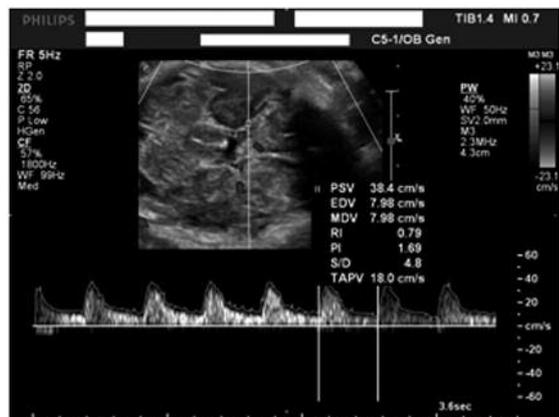


Figura 1b. Medición por ecografía del PVS-MCA. En este caso es menor de 0.8 MoM, reflejando policitemia fetal

DISCUSIÓN

La secuencia anemia-policitemia o TAPS es una complicación de la gestación monocorial poco frecuente y de reciente descripción. Es una forma de transfusión feto-fetal crónica que se manifiesta en una gran diferencia en el valor de hemoglobina de ambos gemelos.

Ocurre espontáneamente en el 5% de las gestaciones monocoriales y puede aparecer después del tratamiento con láser de la transfusión feto-fetal, en cuyo caso su incidencia varía entre el 2 y el 13% según las series. Este aumento de la frecuencia es lo que ha hecho que se hayan publicado más revisiones en los últimos años en un intento de establecer criterios diagnósticos pre y postnatales, pautas de seguimiento y tratamiento.

El síndrome de transfusión feto-fetal clásico (STFF) se define como la presencia de la secuencia oligoamnios-polihidramnios debido a un desequilibrio hemodinámico entre los dos fetos de la gestación monocorial, por la presencia de comunicaciones vasculares entre los cordones a nivel de la placenta única. Complica el 10-20% de este tipo de gestaciones.

En el TAPS, las placentas presentan comunicaciones arteriovenosas muy pequeñas, menores de 1 mm, a través de las cuales tiene lugar un paso lento de sangre del feto donante al feto receptor, esta característica hace que la diferencia fundamental con el síndrome de transfusión feto-fetal es la ausencia de discordancia de líquido amniótico ya que el paso es tan lento que no se produce descompensación hemodinámica entre los fetos y esto es una condición sine qua non para el diagnóstico de esta patología (1,2).

Es curioso resaltar que en el caso de TAPS post láser, en la mayoría de los casos, el feto que previamente había sido el receptor es el anémico porque se convierte en donante.

Desde que se ha descrito por primera vez en 2007 (3) se están buscando uniformar criterios para su diagnóstico pre y postnatal.

Diagnóstico prenatal

Todos los autores coinciden en que la monitorización prenatal de la gestación monocorial debe incluir la medida del pico sistólico de velocidad de la arteria cerebral media (PVS- MCA) en cada feto aún en ausencia de discordancia de líquido amniótico (1,4,5).

Sospechamos presencia de anemia si el PVS-MCA es mayor de 1.5 MoM y policitemia si es < 0.8 MoM (5). Algunos autores establecen este último punto de corte en 0.5 MoM (5). Se deben dar ambas condiciones para que se trate de un TAPS.

Slaghekke y cols. han descrito también diferencias en el espesor de la placenta por ecografía de forma que se puede observar que la placenta del feto anémico es hidrópica y más ecogénica que la placenta del feto policitémico que se ve normal (1).

Diagnóstico postnatal

Como en la mayoría de los casos no se diagnostican prenatalmente bien porque no se haga por sistema el estudio Doppler de la PSV-MCA o porque haya dado un falso negativo (más frecuente cuando la presentación fetal es cefálica), estos mismos autores proponen como criterios diagnósticos postnatales: la diferencia de cantidad de Hb entre ambos fetos >8 gr/dl y la presencia de una ratio del recuento de reticulocitos >1,7, este último criterio sería patognomónico de TAPS ya que refleja la anemización crónica típica de esta entidad. En los casos de transfusión feto-fetal aguda intraparto o transfusión fetoplacentaria aguda, la pérdida de sangre ocurre rápidamente y no da tiempo a compensarla con el incremento de reticulocitosis.

Finalmente, el estudio anatomopatológico de la placenta permitirá demostrar la presencia de pequeñas anastomosis arteriovenosas.

La morbimortalidad del TAPS es todavía desconocida. Puede ser muy heterogénea, a veces pasa desapercibida y da lugar a dos fetos sanos sin mayor morbilidad salvo la derivada de la necesidad de transfusión y exanguinotransfusión y en otras ocasiones se han descrito muertes intraútero de uno o los dos fetos y casos de resolución espontánea del cuadro.

Criterio antenatal
Gemelo anémico PSV-MCA <1,5 MoM y gemelo policitémico < 0,8 MoM
Criterios postnatales
Diferencia de Hb < 8g/dl
Ratio de recuento de reticulocitos <1,7
Placenta con anastomosis vasculares menores de 1 mm

Tabla II. Criterios diagnósticos antenatales y postnatales para TAPS

Para establecer un protocolo de seguimiento de estas pacientes todavía se necesitan más estudios a largo plazo debido a que la mayoría de las series presentadas hasta la actualidad incluyen una casuística muy pequeña. Las opciones de tratamiento incluyen desde la actitud expectante, la transfusión intrauterina o la fetoscopia láser. Ésta última sería la opción más razonable ya que, a diferencia de la transfusión, trata directamente la causa del síndrome pero es complicada por la ausencia de polihidramnios y por el tamaño de las anastomosis. La mayoría de los autores abogan por una actitud expectante pero debido a la heterogeneidad del proceso, se debe individualizar cada caso dado que depende de la edad gestacional a la que se presente y de la gravedad del mismo.

Slaghekke y cols proponen una clasificación antenatal de gravedad del cuadro con el fin de discriminar entre las distintas formas de aparición en vistas a tomar una actitud activa o expectante (1).

Clasificación Prenatal de TAPS según los hallazgos en el Doppler	
Estadio 1	PSV-ACM del donante > 1.5 MoM y PSV-ACM del receptor <1 MoM, sin otros signos de compromiso fetal
Estadio 2	PSV-ACM del donante > 1.7 MoM y PSV-ACM del receptor < 0.8 MoM, sin otros signos de compromiso fetal
Estadio 3	Estadio 1 o 2 más alteración hemodinámica (Ausencia o flujo reverso en arteria umbilical, aumento de IP o flujo reverso en ductus venoso)
Estadio 4	Hidrops del donante
Estadio 5	Muerte intrauterina de uno o ambos fetos precedido de TAPS.

Tabla III. Clasificación prenatal TAPS. F. Slaghekke y cols (1)

CONCLUSIÓN

La secuencia anemia policitemia espontánea es una complicación poco frecuente de la gestación monocorial. En ella se produce un paso crónico de sangre de un feto a otro a través de anastomosis arteriovenosas de pequeño tamaño.

Aunque se precisan más estudios para establecer pautas para el manejo óptimo de este proceso, el pronóstico es bueno y las formas severas son poco frecuentes, todos los autores coinciden en que, para su diagnóstico prenatal, se debe monitorizar la medición del pico sistólico de la velocidad de la arteria cerebral media en los protocolos de seguimiento de las gestaciones monocoriales con el fin de discriminar aquéllas que puedan precisar tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:181-90.
2. De Villiers S, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Oepkes D et al. Arterio-arterial vascular anastomoses in monochorionic twin placentas with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta.* 2012;33:227-9.
3. Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramniossequence. *Placenta.* 2007;28:47-51.
4. Martinez JM, Gratacós E. Protocolo de gestación gemelar monocorial: síndrome de transfusión feto-fetal severo. Barcelona. Servicio de Medicina Materno-Fetal. Hospital Universitario Clinic de Barcelona. 2011.
5. Weingertner AS, Kohler A, Kohler M, Bouffet N, Hunsinger MC, Mager C et al. Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:490-4.

Caso Clínico

Tratamiento con cidofovir topico en neoplasia multicéntrica del tracto genital inferior en paciente con lupus eritematoso sistémico

Cidofovir topical treatment in multicentric neoplasia of the lower genital tract in patient with systemic lupus erythematosus

Gómez Calvo A.I.⁽¹⁾, Sendagorta Cudos E.⁽²⁾, Delgado Mucientes C.⁽³⁾, Verdú Martín L.⁽⁴⁾, Santamaría Lozano R.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Servicio Ginecología y Obstetricia del Complejo Asistencial de Segovia.

⁽²⁾ Servicio Dermatología Hospital Universitario la Paz de Madrid.

⁽³⁾ Servicio Dermatología Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

⁽⁴⁾ Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Asistencial de Segovia.

RESUMEN

El tratamiento de neoplasias genitales del tracto genital inferior en pacientes inmunodeprimidas es complejo dado la alta tasa de recidivas y desarrollo a cáncer invasivo. Presentamos el caso de una mujer con lupus eritematoso sistémico con afectación generalizada del tracto genital inferior por VPH 16. Tras dos conizaciones por CIN II, se realiza histerectomía total por persistencia de la lesión, progresando en el contexto de su inmunosupresión en una neoplasia multicéntrica. Tras fracaso de tratamientos convencionales: crioterapia, Imiquimod, vaporización con láser CO², se decide tratamiento tópico con Cidofovir observando respuesta clínica, siendo una opción terapéutica eficaz en nuestra paciente.

PALABRAS CLAVE

Cidofovir, tratamiento tópico, neoplasia intraepitelial vulvar, neoplasia intraepitelial perianal, neoplasia intraepitelial anogenital, virus del papiloma humano, neoplasia intraepitelial multicéntrica.

ABSTRACT

Treatment of genital neoplasias of the lower genital tract in immunocompromised patients is complex given the high rate of recurrence and invasive cancer development. We report the case of a woman with systemic lupus erythematosus with widespread involvement of the lower genital tract HPV 16. After two conizations for CIN II, total hysterectomy was performed owing to persistent injury, progressing in the context of their immunosuppression in neoplasia multicentric. failure of conventional treatments: cryotherapy, Imiquimod, CO² laser vaporization, we opted for topical treatment with cidofovir observing clinical response, with an effective therapeutic option in our patient.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Ana Isabel Gómez Calvo
C/ Agapito Marazuela, 34, 3ºB
40005 Segovia - España
E-mail: cepede19@gmail.com

KEY WORDS

Cidofovir, Topical treatment, vulvar intraepithelial neoplasia, perianal intraepithelial neoplasia, Anogenital intraepithelial neoplasia, Human papillomavirus, multicentric intraepithelial neoplasia.

INTRODUCCIÓN

El concepto de neoplasia del tracto genital inferior (TGI) multicéntrica esta bien documentada(1). Se trata de un síndrome neoplásico causado por papilomavirus (VPH), que coloniza diversas localizaciones del TGI, que comparten un mismo origen embriológico, cérvix, vagina, vulva y ano y excepcionalmente la uretra. Se trata de infecciones no independientes, que se inicia en el cérvix y debido al efecto campo se extiende a resto de las localizaciones del TGI(2), invadiendo dichas regiones tanto de forma sincrónica como metácronica(3).

La enfermedad preinvasiva multicéntrica muestra una tasa de recurrencia más alta después del tratamiento que la enfermedad unicéntrica(4). La presencia en el seguimiento de la paciente de VPH de alto riesgo tiene como resultado un riesgo de recurrencia del 45%.

Ninguna modalidad de tratamiento es ideal para todas las mujeres. El tratamiento se individualizará en función de la edad, la distribución, la gravedad, el tratamiento anterior y la inmunodeficiencia provocada por VIH, en los pacientes transplantadas o con LES (lupus eritematoso sistémico) con tratamiento con inmunosupresores.

Presentamos un caso de LES muy grave asociado con neoplasia del tracto genital inferior multicéntrica masiva. El manejo ha sido muy complicado tratando de buscar el mejor tratamiento que cause los menos efectos adversos sobre su calidad de vida en cuanto su salud, su imagen corporal o su sexualidad. Encontramos en el tratamiento con cidofovir una opción terapéutica válida, sin olvidarse que se trata de una enfermedad casi imposible de erradicar en paciente inmunodeprimida, necesitando un seguimiento exhaustivo y multidisciplinar.

CASOS CLÍNICOS

Mujer de 47 años, que presenta psoriasis general y genital junto a Lupus eritematoso sistémico activo (LES) con trombopenia autoinmune severa refractaria a tratamientos Azatioprina y rituximab.

En septiembre del 2009, tras hallazgo en citología de cribado de CIN II (neoplasia intracervical) y test de HPV 16 (+), se realiza una conización con asa diatérmica y nueva conización con bisturí frío por afectación de bordes. El diagnóstico es de CIN II contactando márgenes, por lo que realiza histerectomía total sin anexectomía por laparoscopia

En febrero del 2011 se realiza vaporización con láser de CO2 de neoplasias intraepiteliales vaginales II (VAIN II) y vulvares (VIN I). Reaparecen de nuevo a los 6 meses, coincidiendo con empeoramiento del LES, así se diagnostican lesiones VIN, VAIN y LSIL (lesiones intraepiteliales de bajo grado). Se realiza tratamiento tópico con imiquimod, crioterapia en colpotomía y en zona de lesiones vulvares y perianales, y se aplica láser de CO2 en las lesiones vaginales, siendo el manejo multidisciplinar entre reumatología, dermatología y ginecología.

Once meses más tarde tras finalizar tratamiento con Rituximab, y empeoramiento de su estado inmunológico, presenta nuevamente LSIL en colpotomía (tratada con crioterapia), lesiones en vulva (VINII) (Fig 1,2) perianales PAIN II-III (Fig. 2), VIN II, AIN II (neoplasia intraepitelial anal) con tipificación del virus HPV16 con presencia de un índice de proliferación (ki 67%) del 90%.



Figura 1. Se observa lesiones múltiples de VIN en zona suprapúbica y ambos labios mayores

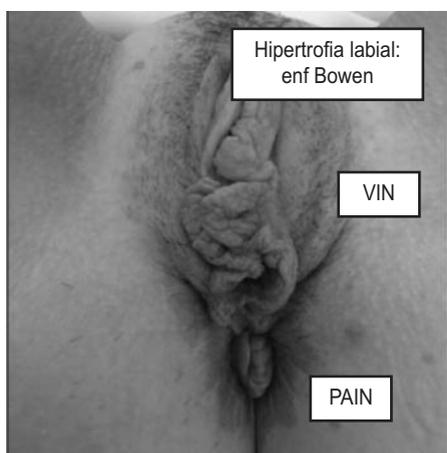


Figura 2. VIN II ocupando prácticamente los labios mayores, : Lesiones perianales PAIN II

Tras fracaso de tratamiento convencionales, se decide tratamiento con el antivírico cidofovir, administrado de forma tópica en orabase 3 días a la semana vía anal durante 6 semanas, y cidofovir en crema en zona vulvar, 5 días continuos y 9 descanso durante 6 semanas. La paciente refiere úlceras vulvares en las zonas de aplicación, (Fig.3) desapareciendo en 2-3 semanas. No presenta ninguna nefrotoxicidad al tratamiento con este antivírico.



Figura 3. Úlceras vulvares tras aplicación de cidofovir

Se reevalúa a la paciente a través de vulvoscopia y biopsia dirigida regresando las lesiones de algo grado intraepiteliales vulvares y perianales. Así mismo se realiza anuscopia observando regresión de lesiones anales intraepiteliales de alto grado. (Fig 4)



Figura 4. Desaparición de lesiones vulvares VIN en zona suprapúbica, labios mayores, zona perianal, y anal

Posteriormente la paciente requiere dos ingresos por anemia severa hemolítica autominmune; siendo necesario esplenectomía, y posterior tratamiento con ciclofosfamida y altas dosis de corticoides.

Durante dichas manifestaciones severas hematológicas del Lupus Eritematoso Sistémico, la paciente es tratada de nuevos brotes de neoplasia intraepitelial vulvar y perianal alternando crioterapia e imiquimod.

Un año después del ciclo con cidofovir tóxico, y tras estabilización del LES, se realiza nueva reevaluación con el diagnóstico de VINIII, PAIN II, por lo que se decide aplicar de nuevo el tratamiento con cidofovir, con peor tolerancia debido a las úlceras vulvares y perianales con una duración de 4 semanas, mejorando a las 2 semanas de finalizar el tratamiento y observando de nuevo regresión de las lesiones en zona vulvar y anal, tras reevaluación con vulvoscopia y anoscopia. Aprovechando la mejora de su estado inmunológico y tras informar a la paciente, se optó por la vacunación frente al virus HPV.

DISCUSIÓN

Estudios han demostrado una asociación entre la infección del VPH y el lupus eritematoso sistémico (LES)(5). La prevalencia de la infección genital del VPH fue incrementada en mujeres con LES en comparación con la población general (12 a 20% VS 7%).(6,7) Y el incremento fue estadísticamente significativo para infecciones con alguno de los tipos de alto riesgo del HPV tal como HPV 16. (8)

Un estudio prospectivo de mujeres con LES encontraron un incremento significativo de riesgo de CIN en el grupo de pacientes con ciclofosfamida intravenosa, con prednisona o azatioprina comparado con el grupo de prednisona sola o con azatioprina (25% vs 15% respectivamente). (9) Con lo que el tratamiento con inmunosupresores también estará asociado con un incremento del riesgo.

Las opciones de tratamiento estándar de la neoplasia intraepitelial multicéntrica dependerá de la localización:

En el cérvix: lo más standard y lo que aplicamos a nuestra paciente fue la conización y la histerectomía total en caso de persistencia de lesión

En la vagina: la extirpación quirúrgica, que requiere frecuentemente una vaginectomía parcial, o la irradiación vaginal se ha utilizado históricamente como principal modalidad de tratamiento. Ambos métodos llevan una morbilidad asociada significativa. Nosotros optamos por el láser CO2 que se considera el tratamiento preferente para la mayoría de los casos de VAIN (10,11). También es posible usar 5-fluoracilo (5FU) que produce inflamación y ulceración, en muchos casos muy mal toleradas.(12,13) Por último la aplicación de imiquimod al 5% también estaría contemplada para casos de VAIN de alto grado cuando no está indicado la extirpación quirúrgica.(14,15)

En vulva y zona perianal: Si se trata de lesiones únicas sería válida la extirpación local de la lesión dejando un margen libre de enfermedad de la menos 5 mm.16 Las lesiones grandes y confluentes o enfermedad multifocal extendida, requieren escisiones amplias con colgajos de piel,

o vulvectomías superficiales (skinning).(17) En el caso de nuestra paciente ante una neoplasia multicéntrica de todo el tracto genital inferior, elegimos la opción terapéutica que causara menor morbilidad, inicialmente utilizamos de láser CO2(18) combinado con tratamiento tóxico con imiquimod(19,20). No optamos por el 5FU, por la mala tolerancia que produce (úlceras, dolor intenso, quemaduras, inflamación) teniendo en cuenta el estado de inmunosupresión de la paciente y la grave trombopenia refractaria y episodios de anemia hemolítica por el LES tratado con citostáticos, que contraindicaban el 5FU. Hay contempladas otras alternativas como la fotodinamia (21), el acetato de retinol y la aspiración quirúrgica con ultrasonidos. (22)

Ante los fracasos de tratamientos convencionales debido al empeoramiento de su estado inmunológico decidimos el uso de cidofovir tóxico para las lesiones vulvares, perianales y del canal anal. (23,24)

Se trata de un antivírico, un análogo de la citosina que inhibe el ADN viral polimerasa y es activo contra el HPV, ya que las células infectadas sufren una marcada reducción del crecimiento celular. (25) Los efectos adversos más destacados son la nefrotoxicidad, (que no presentó nuestra paciente); por lo que estaría contraindicado en pacientes con proteinuria y Cr>1,5 m/dl. (26)

Existen diferentes pautas en las literaturas, nosotros utilizamos cidofovir en crema base beeler al 1% en vulva y zona perianal durante 5 días seguidos descansando 9 días, y en zona anal se aplicó cidofovir en orabase 3 días por semana de forma alterno durante 4-6 semanas según tolerancia. Se reevaluó a las 4 semanas del tratamiento, observando una regresión de las lesiones vulvares, de la zona perianal y del canal anal.

Algunos autores describen una eficacia del 51% en VIN y PAIN de alto grado, en pacientes seropositivas (27,23)

En nuestro caso hemos usado el cidofovir en la neoplasia intraepitelial multicéntrica, en una paciente inmunodeprimida, donde las recidivas de las lesiones son muy frecuentes y hemos tratado de optar por una terapia que cause la menor morbilidad a la paciente, bajo una estrecha vigilancia, ya que la respuesta al tratamiento dependerá en todo momento de su estado inmunológico. No pretendemos extraer conclusiones terapéuticas definitivas, ya que faltan ensayos clínicos definitivos.

Optamos también por la vacunación contra el virus HPV, apoyándonos en los estudios publicados (28,29,30) y teniendo en cuenta que es una vacuna inactivada (no contiene material genético del VPH), aunque la respuesta inmunológica y la eficacia vacunal fuera menor en este grupo de individuos que en sujetos inmunocompetentes. En caso de pacientes con LES, se ha observado que es bien tolerada y que no reactiva dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Campion MJ, Clarkson P, McCance DJ. Squamous neoplasia of the cervix in relation to other genital tract neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1985;12:265-280.
2. Spitzer M, Krumholz BA, Seltzer VL. The multicentric nature of disease related to human papillomavirus infection of the female lower genital tract. *Obstet Gynecol* 1989;73:303-307.
3. Vinokurova S, Wentzesen N, Einkenkel J. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1816-1821.
4. Menguellet SA, Collinet P, Debarge VH, Nayama M, Vinatier D, LeRoy J-L et al. Management of multicentric lesions of the lower genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2007;132:116-120.
5. V Stepanic, Corusic A, Matkovic V, Sentic M, Bosnic D, Mahovic V et al. Vulvar intraepithelial neoplasia in a young woman. *Lupus* 2010 Jan;19,(1): 96-99.
6. Tam LS, Chan AY, Chan P. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3619-25.
7. Klumb EM, Pinto A, Jesus G. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010;19:1485-91.
8. Nath R, Mant C, Luxton J. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:619-25.
9. Ognevoski VM, Marder W, Somers EC. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004;31:1763-7.
10. Staff A, Wilkinson EJ, Mattingly RF. Laser treatment of cervical and vaginal neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:128-136.
11. Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers JT, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:64-68.
12. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JIG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv* 1985;40:190-220.
13. Krebs HB. Prophylactic topical 5-fluorouracil following treatment of human papillomavirus-associated lesions of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 1986;68:837-841.
14. Diakomanolis E, Haidopoulos D, Stefanidis L. Treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream. *N Engl J Med* 2002;347:374.
15. Lavazzo C, Pitsouni E, Athanasios S, Falagas Me. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:3.
16. Modesitt SC, Waters AB, Walton L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998;92:962.
17. Rutledge F, Sinclair M. Treatment of intraepithelial neoplasia of the vulva by skin excision and graft. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:807.
18. Penna C, Fallani MG, Fmbrini M. CO2 laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia. Excisional, destructive and combined techniques. *J Reprod Med* 2002;47:493
19. Van Seters M, Van Beurden M, Ten Kate FJ. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;358:1465.
20. Mathiesen O, Buus Sk, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol* 2007;10:219.
21. Hillemanns P, Wang X, Staehle S. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO2 laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006;100:271
22. Von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins k. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:942.
23. A. Tristram, A. Fiander. Clinical responses to Cidofovir applied topically to women with high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology* 99 (2005) 652-655.
24. Koonsaeng S, Verschraegen C, Freedman R. Successful treatment of recurrent vulvar intraepithelial neoplasia resistant to interferon and isotretinoin with cidofovir. *J Med Virol* 2001;64(2):195-8.
25. Andrei G, Snoeck R, Schols D, et al. Induction of apoptosis by cidofovir in human papillomavirus (HPV)-positive cells. *Oncol Res* 2001;12(9-10):397-408
26. Tim De Schutter, Graciela Andrei, Dimitri Topalis, Lieve Naesens, Robert Snoeck et al. Cidofovir selectivity is based on the different response of normal and cancer cells to DNA damage *BMC Medical Genomics* 2013, 6:18.
27. Stier EA, Stephen E. Goldstone, M.H. Einstein, N. Jay, Berry JM, Wilkin et al. Safety and efficacy of topical Cidofovir to treat high grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS* 2012, 26:000-000.
28. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):659-64.
29. Elmar A Joura, M Garland,, Jorma Paavonen Daron Ferris T , Gonzalo Pérez Kevin A Ault et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial Data. *BMJ* 2012;344:e1401 doi: 10.1136/bmj.e1401.
30. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013 Sep;13(9):2411-7.

