



Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología

VOLUMEN 90 - NÚMERO 5 / Septiembre-Octubre 2025

ISSN: 0048-766X; eISSN: 0717-7526

Indexada en / Indexed in: Scielo, DOAJ, Latindex 2.0, Scopus

www.rechog.com

Editorial

90 años de historia, ciencia y humanidad centrados en el bienestar y la salud de la mujer 327
María J. del Río

Carta al editor

¿Qué tan beneficiosos son la actividad física y el ejercicio físico en los programas de diabetes gestacional? 329
Brian J. Bustos-Viviescas, Carlos E. García-Yerena y Carlos A. Romero Cuestas

Artículos originales

Factores de riesgo de morbilidad materna extrema en un hospital de la selva amazónica peruana 331
Diana J. Pinedo-Curi, G. Harry Castillo-Ramírez, Cristina N. García-Borjas, C. Karla Gutiérrez-Vásquez y Miguel A. Arce-Huamani

Female breast cancer mortality in the American continent: temporal trends 338
Lucas C. Passoni-Lopes

Análisis de frotis de sangre periférica: asociación clínica y pronóstico con síndrome HELLP 349
Marco A. Delgado-Ordóñez, Liliana López-Escobar, Fernando Gutiérrez-Galves, Abel A. Orozco-Delgado, Edgardo A. Briceño-Hidalgo, Gilarhy J. Sotelo-Veliz y Raymundo Landa-Mejía

Telemedicina en ginecología y obstetricia: la experiencia del Living Lab 357
M. Ángeles Daza-Cabrera, Luisa F. Flórez-García, Carolina Álvarez-Mesa y Jenniffer Puerta-Suárez

Casos clínicos

Aleteo auricular fetal: reporte de caso y revisión de la literatura 362
Mauricio Valencia-García, Jhojan S. Herrera-Vargas, José R. Lambertino-Montaño y Alfredo Hernández-Ruiz

Stickler case report: an unusual cause of prenatal diagnosis of skeletal dysplasias 370
Alexandra Treli-Blanes, Carmen Catalá-Maso, Miguel Ugeda-Botella, José Morales-Roselló, Francisco Anaya-Blanes, and Vicente Doménech-Climent

Artículos de revisión

Elegibilidad de fármacos en terapias de reemplazo hormonal para mujeres climatéricas hipertensas: una revisión de alcance 375
Benjamín A. Medina-Ramírez y Matías F. Henríquez-Ortiz

Retención de productos de la concepción: revisión y propuesta de un algoritmo de manejo 392
María J. Vergara-López, Cynthia Catalán, Javier Sandoval y Claudia Celle

Analgesia en el puerperio poscesárea: una revisión de opciones farmacológicas y no farmacológicas aplicables en Chile 401
Laura Hinrichs-Giner y Jorge Carvajal-Cabrera

Candidate genes and pathways in ovarian cancer: a systematic review and integrated bioinformatics analysis 408
Geraldine Ardila-Patiño, Jonathan Carvajal-Veloza, Carlos Maya-Aguirre, Nelson E. Arenas, and Luz D. Gutiérrez-Castañeda



PERMANER
www.permaner.com



90 años de historia, ciencia y humanidad centrados en el bienestar y la salud de la mujer

90 years of history, science and humanity focused on women's health and well-being

María J. del Río

Past President, Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología; Facultad de Medicina, Universidad de Chile; Obstetricia y Ginecología, Sede Centro, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile

La conmemoración de los 90 años de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología (SOCHOG) constituye un momento para reflexionar sobre el desarrollo histórico de la especialidad en Chile, el rol que han desempeñado las sociedades científicas en la construcción de estándares de atención y el desafío permanente de integrar la evidencia científica, la ética y la humanidad en un contexto sanitario y social en constante transformación. Fundada en 1935 por el Dr. Carlos Monckeberg y 41 socios fundadores que vislumbraron la necesidad de aunar los distintos criterios docentes y clínicos, la SOCHOG nació con el objetivo de mejorar la calidad de la atención de la mujer mediante el intercambio académico y la convergencia de diversas realidades profesionales. A nueve décadas de su creación, esos principios continúan siendo el eje de su identidad institucional.

Durante estas nueve décadas, la SOCHOG ha sido un actor clave en la consolidación de la obstetricia y la ginecología como disciplina científica robusta en Chile. Desde sus primeras actividades de actualización docente hasta los congresos nacionales actuales, la SOCHOG ha construido un espacio sistemático para la difusión del conocimiento, el análisis crítico de la evidencia y la incorporación progresiva de avances diagnósticos, terapéuticos y preventivos relevantes para la salud de la mujer. Nuestra especialidad tiene la belleza no solo de ayudar en la enfermedad, sino

también de tener el cometido de acompañar a la mujer a lo largo de todo su ciclo vital, en lo clínico, emocional y social; una gran responsabilidad que debemos cumplir con excelencia y, sobre todo, con humanidad.

Entre los hitos más significativos destacan el aporte a la modernización de la práctica obstétrica y ginecológica, el apoyo sostenido a estrategias de prevención como la vacunación contra el virus del papiloma humano, la promoción de la cirugía mínimamente invasiva y la participación en iniciativas que han contribuido a que Chile cuente con unas tasas de mortalidad materna y perinatal de las más bajas de Latinoamérica, por nombrar solo algunas. Del mismo modo, la vinculación internacional mediante alianzas con sociedades como la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha permitido un intercambio científico bidireccional que fortalece la práctica local y posiciona a nuestro país en el escenario global.

Las sociedades científicas tienen la responsabilidad de impulsar prácticas basadas en la evidencia y de contribuir al diseño de políticas públicas que impacten de manera significativa en la salud de la población. En este ámbito, la SOCHOG ha consolidado un rol crecientemente como interlocutor técnico. Un ejemplo reciente es la actualización de las Guías Perinatales,

Correspondencia:

María J. del Río
E-mail: mjdelrio@gmail.com

Fecha de recepción: 28-01-2026

Fecha de aceptación: 27-02-2026

DOI: 10.24875/RECHOG.M25000075

Disponible en internet: 20-05-2026

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):327-328

www.rechog.com

0048-766X / © 2026 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

documentos que no habían sido modificados en 10 años y rigen nuestro quehacer diario. El patrocinio otorgado por el Ministerio de Salud a este proceso constituye un reconocimiento de la capacidad técnica de la SOCHOG para articular, validar y difundir recomendaciones clínicas con impacto nacional. La publicación de estas guías en *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* permite, además, que sus contenidos se incorporen al debate académico, elemento indispensable para fortalecer su rigor metodológico y facilitar su implementación.

Adicionalmente, la SOCHOG ha participado de manera activa en discusiones sobre atención del parto respetado, estándares de recertificación profesional, ética asistencial, medicina de estilo de vida, sexualidad y otros ámbitos que reflejan la complejidad y la multidimensionalidad de la salud de la mujer. La inclusión de diversas subespecialidades en congresos y programas de formación continua permite que todos los profesionales que somos actores en el bienestar y la salud de la mujer mantengamos una mirada integradora y actualizada frente a desafíos clínicos que evolucionan con rapidez.

Para los profesionales de la salud, mantenerse al día en el conocimiento es un deber ético reconocido internacionalmente. Por ello, uno de los principios fundacionales de la SOCHOG ha sido promover la educación médica continua. La realización anual de congresos, jornadas, cursos y espacios de simulación constituye una estrategia esencial para el desarrollo de competencias clínicas y técnicas. La formación continua exige hoy un enfoque que integre la evidencia disponible con la realidad territorial, cultural y social del país. En un contexto donde la tecnología, la inteligencia artificial y los modelos predictivos avanzan con rapidez, resulta indispensable profundizar también en las habilidades de comunicación, en la comprensión de los derechos y la autonomía de las pacientes, y en la dimensión ética de la atención. La medicina moderna exige rigor científico, pero también capacidad de contextualización, juicio crítico y sensibilidad para la experiencia humana de salud y enfermedad.

La conmemoración de los 90 años no debe entenderse únicamente como un ejercicio retrospectivo, sino también como una oportunidad para proyectar el futuro, respondiendo a las necesidades actuales y futuras, tales como:

- Reducción de brechas e inequidades: en Chile aún persisten diferencias significativas en el acceso, la oportunidad y la calidad de atención entre regiones y grupos socioeconómicos. La SOCHOG tiene el

deber de promover estándares equitativos, apoyar la formación y la actualización en todas las zonas del país y colaborar en políticas que aseguren una atención integral, respetada y basada en la evidencia para todas las mujeres.

- Liderazgo en generación y validación de estándares: la elaboración de guías clínicas, consensos y recomendaciones basadas en la evidencia debe continuar siendo una prioridad. La SOCHOG debe continuar con su rol de generar consensos y conocimientos que permitan orientar la práctica clínica y contribuir al diseño de marcos regulatorios que promuevan la calidad y la seguridad.
- Integración de tecnologías emergentes: el desarrollo de nuevas plataformas diagnósticas, herramientas de inteligencia artificial y sistemas de apoyo a decisiones clínicas exige reflexión crítica, evaluación de impacto y actualización permanente. La adopción de estas tecnologías debe estar alineada con principios éticos, con la seguridad de las pacientes y con la calidad del cuidado.
- Profundización del enfoque humanizado y respetado: la evidencia muestra que los resultados clínicos mejoran cuando la atención es respetuosa, centrada en la persona y ejecutada con comunicación efectiva. La SOCHOG debe continuar promoviendo unos modelos de atención que integren ciencia, ética y bienestar integral.
- Bienestar profesional y sostenibilidad del equipo de salud: ginecología y obstetricia es una disciplina exigente. Mantener unos altos estándares requiere equipos profesionales que también se encuentren cuidados, formados y sostenidos en entornos laborales saludables.

La SOCHOG llega a sus 90 años consolidada como una comunidad científica que combina tradición y renovación constante. Su aporte histórico, reflejado en múltiples hitos clínicos, académicos y regulatorios, se proyecta hoy con una agenda orientada a la excelencia, la equidad, la humanización del cuidado y la generación de conocimiento pertinente a nuestra realidad nacional.

Esta conmemoración invita a reafirmar el sentido de misión que dio origen a la SOCHOG: integrar distintas miradas, promover la ciencia, fortalecer la formación y contribuir activamente al bienestar de las mujeres de Chile, y a través de ellas de todos los chilenos. La historia acumulada no es un punto de llegada, sino un punto de partida para las décadas que vienen. Sigamos soñando y construyendo juntos una obstetricia y ginecología chilena científicamente rigurosa, socialmente comprometida y humanamente cercana.

¿Qué tan beneficiosos son la actividad física y el ejercicio físico en los programas de diabetes gestacional?

How beneficial is physical activity and physical exercise in gestational diabetes programs?

Brian J. Bustos-Viviescas¹, Carlos E. García-Yerena^{2*} y Carlos A. Romero Cuestas³

¹Coordinación de Investigación, Rectoría Santanderes, Corporación Universitaria Minuto de Dios, UNIMINUTO, Cúcuta; ²Departamento de Educación Física y Deporte, Universidad del Magdalena, Magdalena, Santa Marta; ³Facultad de Ciencias del Deporte y la Educación Física, Universidad de Cundinamarca, Soacha. Colombia

Estimado editor:

Se ha identificado que en Chile, en el periodo 2016-2022, aumentó considerablemente la prevalencia de diabetes gestacional¹. De hecho, también se ha encontrado que existe una relación dosis-respuesta directa, la cual muestra cómo un incremento en la frecuencia de práctica de actividad física en los primeros 6 meses de gestación disminuye de manera significativa el riesgo de diabetes gestacional; no obstante, se pudo identificar que la relación es significativa en el primer trimestre de la gestación². Lo antes mencionado sustenta que la asociación se fundamenta en evidencias científicas que han demostrado que los programas de actividad física aplicados en periodos anteriores a las 20 semanas de gestación logran reducir significativamente las afectaciones de la diabetes gestacional en mujeres con embarazos de alto riesgo³.

También se ha identificado que la actividad física sistemática y el ejercicio físico que aplican actividades aeróbicas y trabajos de fuerza durante el embarazo, bajo compañía de profesionales expertos en el área, son efectivos para el control de los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada e insulina⁴. De hecho, hasta el momento no existen estudios investigativos que asocien estas actividades como indicadores de aumento del riesgo de aborto espontáneo, producto de las prácticas ya mencionadas, permitiendo establecer que el

ejercicio durante el periodo gestacional con profesionales especializados es apropiado y seguro para la madre y para el infante⁵.

Teniendo en cuenta lo mencionado, es necesario analizar cómo los programas de acompañamiento para las madres gestantes pueden incluir actividad física y ejercicio físico como reductores de los factores de riesgos en el periodo gestacional. Para ello es necesario que el personal de salud encargado de las mujeres gestantes promueva la actividad física, como por ejemplo en los centros de salud familiar, escenarios idóneos encargados de recibir a madres y niños antes y después del nacimiento, con el objetivo de construir y aplicar programas de prevención, promoción y educación para la mejora y el mantenimiento de la salud en la madre y el feto⁶.

No obstante, para el caso de la prevención en las mujeres gestantes hay que tener en cuenta el mantenimiento de la salud por medio de la práctica de actividad física, destacando las caminatas, el yoga y la bailoterapia (actividad física musicalizada), sin supervisión directa, pero con un seguimiento profesional que incluya objetivos, control del esfuerzo y retroalimentación⁷.

Finalmente, la inclusión de programas de actividad física y ejercicio físico en el tratamiento de la diabetes gestacional es una necesidad para la evidencia científica, por lo que es necesario que los profesionales de

***Correspondencia:**

Carlos E. García-Yerena

E-mail: cgarciaey@unimagdalena.edu.co

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-11-2024

Fecha de aceptación: 26-06-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.24000150

Disponible en internet: 20-05-2026

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):329-330

www.rechog.com

la salud estén capacitados en prescripción de esfuerzo físico, y a la vez es pertinente la vinculación de profesionales en ciencias del deporte que apoyen los procesos, con el fin de optimizar los resultados en esta población clínica.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas

humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. González-Ortiz M, Cisterna M, Henning R, Cisterna C, Castro P, Escudero C, et al. Incidencia de diabetes gestacional en Chile durante el período 2001-2022. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2024;89:100-8.
2. Xie W, Zhang L, Cheng J, Wang Y, Kang H, Gao Y. Physical activity during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24:594.
3. Doi SAR, Furuya-Kanamori L, Toft E, Musa OAH, Mohamed AM, Clark J, et al. Physical activity in pregnancy prevents gestational diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108371.
4. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM. Physical activity programs during pregnancy are effective for the control of gestational diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:6151.
5. Paulsen CP, Bandak E, Edemann-Callesen H, Juhl CB, Händel MN. The effects of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus, preeclampsia, and spontaneous abortion among healthy women — a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20:6069.
6. Woodside A, Bradford H. Exercise and the prevention of gestational diabetes mellitus. *Nurs Womens Health.* 2021;25:304-11.
7. Onaade O, Maples JM, Rand B, Fortner KB, Zite NB, Ehrlich SF. Physical activity for blood glucose control in gestational diabetes mellitus: rationale and recommendations for translational behavioral interventions. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021;7:7.

Factores de riesgo de morbilidad materna extrema en un hospital de la selva amazónica peruana

Risk factors for extreme maternal morbidity in a hospital in the Peruvian Amazon

Diana J. Pinedo-Curi^{1*}, G. Harry Castillo-Ramírez¹, Cristina N. García-Borjas²,
C. Karla Gutiérrez-Vásquez³ y Miguel A. Arce-Huamani⁴

¹Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Martín, Tarapoto; ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima; ³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima; ⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada Norbert Wiener, Vicerrectorado de Investigación, Lima. Perú

Resumen

Introducción: La morbilidad materna extrema es un indicador clave de la calidad de la atención obstétrica y refleja complicaciones graves que ponen en riesgo la vida de la gestante. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo de morbilidad materna extrema en un hospital de la selva amazónica peruana. **Método:** Se realizó un estudio observacional analítico de tipo caso-control en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre 2017 y 2023. Se incluyeron 69 casos de mujeres con morbilidad materna extrema y 69 controles sin esta condición. En el análisis estadístico se realizó regresión logística para determinar los factores de riesgo, utilizando un nivel de significancia del 5%. **Resultados:** Los factores significativamente asociados a morbilidad materna extrema en el análisis multivariado fueron la procedencia rural (ORa: 0,62; IC 95%: 0,41-0,93), la comorbilidad con hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2 (ORa: 2,68; IC 95%: 1,25-5,72) y el antecedente de cesárea de emergencia (ORa: 8,82; IC 95%: 4,07-19,10). **Conclusiones:** La procedencia rural, la comorbilidad con hipertensión o diabetes, y el antecedente de cesárea de emergencia fueron factores de riesgo significativos para morbilidad materna extrema. Estos hallazgos subrayan la necesidad de mejorar el acceso y la calidad de los servicios obstétricos en áreas rurales.

Palabras clave: Factores de riesgo. Morbilidad. Salud materna. Hospital público.

Abstract

Introduction: Extreme maternal morbidity is a key indicator of the quality of obstetric care and reflects severe complications that put the life of the pregnant woman at risk. **Objective:** To identify the risk factors for extreme maternal morbidity in a hospital in the Peruvian Amazon. **Method:** An observational analytical case-control study was conducted at Hospital II-2 in Tarapoto, between 2017 and 2023. The study included 69 cases of women with extreme maternal morbidity and 69 controls without this condition. Statistical analysis included logistic regression to determine risk factors, with a significance level of 5%. **Results:** The factors significantly associated with extreme maternal morbidity in the multivariate analysis were rural residence (aOR: 0.62; 95% CI: 0.41-0.93), comorbidity with hypertension or type 2 diabetes mellitus (aOR: 2.68; 95% CI: 1.25-5.72), and a history of emergency cesarean section (aOR: 8.82; 95% CI: 4.07-19.10). **Conclusions:** Rural residence, comorbidity with hypertension or diabetes, and a history of emergency cesarean section were significant risk factors for

*Correspondencia:

Diana J. Pinedo-Curi
E-mail: dpinedo51@gmail.com

Fecha de recepción: 13-09-2024
Fecha de aceptación: 28-04-2024
DOI: 10.24875/RECHOG.24000129

Disponible en internet: 20-05-2026
Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):331-337
www.rechog.com

0048-766X / © 2024 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

extreme maternal morbidity. These findings highlight the need to improve access to and the quality of obstetric services in rural areas.

Keywords: Risk factors. Morbidity. Maternal health. Public hospital.

Introducción

La morbilidad materna extrema es descrita por la Organización Mundial de la Salud como cualquier situación que ponga en peligro la vida de una mujer embarazada; abarca a las gestantes que logran sobrevivir a complicaciones de salud graves, a pesar de haber tenido un alto riesgo de fallecimiento^{1,2}. Entre los factores de riesgo comunes se encuentran el síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*), la hemorragia posparto, la preeclampsia grave, el parto por cesárea, las condiciones socioeconómicas desfavorables, la comorbilidad múltiple, la edad materna avanzada y la alta paridad, siendo el riesgo mayor cuando estas se presentan juntas^{3,4}. Esto indica que la morbilidad materna extrema es un complemento valioso al monitoreo de la mortalidad materna y refleja la calidad del cuidado materno y el acceso a los servicios de salud⁵. Por lo tanto, su seguimiento se ha vuelto crucial para mejorar las intervenciones obstétricas y reducir los desenlaces adversos en salud materna.

Una revisión sistemática y metaanálisis estimó la prevalencia global de la morbilidad materna extrema en un 2.45%, siendo los principales factores de riesgo la paridad, las cesáreas previas, la edad materna avanzada y la comorbilidad⁶. En Europa, la tasa es del 0.79%, en América del Norte del 1.38%, en Latinoamérica y el Caribe del 4.93%, en Asia del 5.07% y en África supera el 14.98%⁷. En un hospital de los Estados Unidos de América la prevalencia fue del 0.49%, con la hemorragia como el principal factor de riesgo (44.9%), seguida de las infecciones no intrauterinas (14.01%); el nivel de cuidado profesional y el acceso a la atención fueron las principales causas prevenibles⁸. En África subsahariana, la tasa es de 198 por cada mil nacidos vivos, con la hemorragia y los trastornos hipertensivos como las causas principales⁹. En Perú, la prevalencia es de 14.1 por cada 100 nacidos vivos, con la preeclampsia y el síndrome HELLP como factores más frecuentes¹⁰. Por lo tanto, las mayores tasas se observan en países en vías de desarrollo, donde la morbilidad materna extrema es un problema de salud pública que requiere atención urgente para prevenir muertes maternas.

A pesar de que el concepto de morbilidad materna extrema se introdujo hace más de una década, existe un considerable vacío de conocimiento en torno a los factores implicados. Esta brecha se debe, en parte, a la heterogeneidad en la definición de sus criterios y a la escasez de investigaciones publicadas sobre el tema, especialmente en contextos específicos^{11,12}. Este vacío es preocupante, ya que limita la capacidad para mejorar la atención obstétrica y asegurar un acceso oportuno a los servicios de salud en regiones vulnerables. El presente estudio tiene como fin contribuir a cerrar esta brecha al investigar los factores de riesgo de morbilidad materna extrema en un hospital de la selva amazónica peruana, una región donde las condiciones de acceso y atención médica presentan desafíos únicos. Este análisis será clave para identificar las causas subyacentes de la atención inadecuada y poco oportuna, y así proponer mejoras concretas en los servicios de obstetricia del país.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo de morbilidad materna extrema en un hospital de la selva amazónica peruana.

Método

Diseño del estudio

Estudio observacional analítico de tipo caso y control.

Población y muestra

La población del estudio estuvo conformada por todas las gestantes y púerperas atendidas en el Hospital II-2 de Tarapoto entre enero de 2017 y abril de 2023. El tamaño de la muestra se calculó utilizando la herramienta de OpenEpi (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>), considerando un porcentaje de edad materna extrema del 14% en los casos expuestos y del 36% en los controles¹³, con un nivel de confianza del 95% y un efecto de diseño de 1,0. El resultado fue una muestra de 69 casos de mujeres con morbilidad materna extrema y 69 controles de mujeres sin dicha condición, seleccionadas mediante muestreo aleatorizado simple con afijación proporcional, manteniendo una relación de 1:1 entre casos y controles.

Las historias clínicas se evaluaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, incluyendo a mujeres gestantes o púerperas mayores de 10 años y menores de 50 años con historias clínicas completas, y excluyendo a aquellas referidas de otros establecimientos, con parto expulsivo o con historias clínicas incompletas.

Recolección y procesamiento de los datos

Se utilizó una ficha de recolección de datos aplicada a las historias clínicas seleccionadas mediante el muestreo. Los datos fueron codificados y registrados en una matriz en Microsoft Excel 2021, y luego procesados en el *software* estadístico SPSS v.27. Se incluyeron tanto variables cualitativas como cuantitativas relacionadas con la morbilidad materna extrema.

Análisis estadístico

El estudio aplicó un análisis univariado para describir las frecuencias y los porcentajes, y un análisis bivariado para mostrar las frecuencias, los porcentajes y los valores de *p*. Las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis multivariado, en el que se utilizó regresión logística múltiple para estimar la *odds ratio* (OR)¹⁴, junto con los valores de *p* y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Todos los análisis se llevaron a cabo con el *software* SPSS versión 25, utilizando un nivel de significancia de 0,05.

Aspectos éticos

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de San Martín, bajo la Constancia N.º 001-CIEI-FMH-UNSM-2024. La investigación se basó en el análisis de historias clínicas, sin recurrir a métodos invasivos ni establecer contacto directo con las participantes. Se garantizó la confidencialidad de los datos, utilizando códigos alfanuméricos que solo fueron accesibles para los estudiantes de tesis y sus supervisores. No se registraron imágenes faciales ni se conservaron evidencias visuales que pudieran identificar a las mujeres. Asimismo, no se divulgó ningún nombre ni información sensible.

Resultados

La *tabla 1* muestra que la media de edad de las pacientes fue de 26,05 ± 7,67 años. En cuanto a la

Tabla 1. Características gineco-obstétricas de las pacientes atendidas en el Hospital II-2 en Tarapoto durante el periodo de 2017 a 2023

Características gineco-obstétricas	n = 138	%
Edad (media ± DE)	26,05 ± 7,67 años	
Gesta		
Primigesta	38	27,54
Multigesta	100	72,46
Paridad		
Nulípara	57	41,30
Múltipara	81	58,70
Edad gestacional (media ± DE)	35,85 ± 5,59 semanas	
Edad gestacional por trimestres		
Segundo trimestre	12	8,70
Tercer trimestre	126	91,30
Controles prenatales (media ± DE)	5,23 ± 3,04 atenciones	
Atenciones prenatales		
Adecuadas	52	37,68
Inadecuadas	86	62,32
Vía de término en gestación		
Vaginal	34	24,64
Cesárea programada	92	66,67
Cesárea de emergencia	12	8,70

DE: desviación estándar.

gesta, el 72,46% eran multigestas. Respecto a la paridad, el 58,70% eran múltiparas. La media de edad gestacional fue de 35,85 ± 5,59 semanas. En relación con los controles prenatales, en el 62,32% fueron inadecuados. El 24,64% de los partos fueron vaginales y el 66,67% cesáreas programadas.

En la *figura 1* se muestra la distribución de la morbilidad materna en las pacientes atendidas durante el periodo de estudio, evidenciando que una proporción significativa presentó complicaciones que afectaron su salud durante el embarazo, el parto o el puerperio, reflejando la importancia de monitorear de cerca los factores de riesgo en esta población.

La *tabla 2* indica que algunos factores de riesgo, como la edad materna extrema (*p* = 0,043), la procedencia rural (*p* = 0,013), la comorbilidad con hipertensión arterial o diabetes *mellitus* tipo 2 (*p* = 0,020), el antecedente de cesárea de emergencia (*p* < 0,001) y el historial de aborto espontáneo (*p* = 0,006) estaban significativamente asociados con la morbilidad materna extrema. Por otro lado, el grado de instrucción, la ocupación, el estado civil, el índice de masa corporal y la gestación múltiple no mostraron asociaciones significativas.

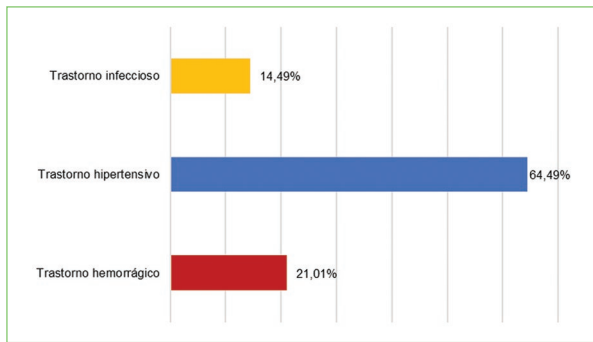


Figura 1. Morbilidad en las pacientes atendidas en el Hospital II-2 en Tarapoto durante el periodo de 2017 a 2023.

En la [tabla 3](#) se presenta el análisis multivariado, el cual muestra que los factores que mantuvieron una asociación significativa fueron la procedencia rural (OR ajustada [ORa]: 0,62; IC 95%: 0,41-0,93; $p = 0,013$), la comorbilidad con hipertensión arterial o diabetes *mellitus* tipo 2 (ORa: 2,68; IC 95%: 1,25-5,72; $p = 0,020$) y el antecedente de cesárea de emergencia (ORa: 8,82; IC 95%: 4,07-19,10; $p < 0,001$). La edad materna extrema y el historial de aborto espontáneo no mostraron una asociación significativa en el análisis ajustado.

Discusión

En nuestro estudio se analizaron las características gineco-obstétricas y los factores de riesgo de morbilidad materna extrema en pacientes atendidas en el Hospital II-2 de Tarapoto entre 2017 y 2023. La mayoría de las pacientes fueron multigestas y múltiparas, con una media de edad gestacional de 35,85 semanas, siendo el 62,32% de las atenciones prenatales inadecuadas. Los factores que mostraron una asociación significativa con la morbilidad materna extrema en el análisis bivariado fueron la edad materna extrema, la procedencia rural, la comorbilidad con hipertensión o diabetes, el antecedente de cesárea de emergencia y el historial de aborto espontáneo. En el análisis multivariado, la procedencia rural, la comorbilidad con hipertensión o diabetes, y el antecedente de cesárea de emergencia, se mantuvieron como factores de riesgo estadísticamente significativos. Estos resultados resaltan la importancia de identificar y gestionar adecuadamente dichos factores de riesgo para reducir la morbilidad materna extrema.

En el análisis ajustado no se encontró una asociación significativa entre la edad materna extrema y el

riesgo de morbilidad materna extrema, lo cual es concordante con el estudio de Rajbanshi et al.¹⁵, que reportó una OR de 0,96 (IC: 0,85-1,09), sin significancia estadística. De manera similar, Maharjan et al.¹⁶ encontraron una OR de 1,49 (IC 0,98-2,26), también sin significancia estadística. No obstante, estos resultados difieren de los hallazgos de Chen et al.¹⁷ en mujeres de los Estados Unidos de América, donde la edad materna extrema se asoció significativamente, con un OR de 1,85 (IC: 1,66-2,07), y de un estudio realizado en Brasil¹⁸ que reportó un riesgo relativo de 1,36 (IC: 1,00-1,86). Asimismo, Leonard et al.¹⁹ identificaron una OR de 1,49 (IC: 1,45-1,52), con significancia estadística, y otros dos estudios también identificaron la edad materna extrema como un factor de riesgo significativo para morbilidad materna extrema^{20,21}. Estas discrepancias podrían explicarse por diferencias étnicas entre las participantes, así como por variaciones en los contextos socioeconómicos y los sistemas de salud de los países involucrados.

Nuestros resultados indican que la procedencia rural fue un factor de riesgo significativo para morbilidad materna extrema. Sin embargo, esto contrasta con los hallazgos de un estudio realizado en Nepal¹⁵, donde la procedencia rural presentó una OR de 1,03 (IC: 0,43-2,46), sin significancia estadística. Tal desacuerdo podría deberse a las diferencias culturales entre las participantes, así como a variaciones en el acceso a los servicios de salud y las condiciones socioeconómicas en ambas poblaciones. Mientras que en algunos contextos rurales el acceso limitado a la atención médica puede aumentar los riesgos, en otros contextos rurales los factores sociales y familiares pueden actuar como elementos protectores, lo que explicaría la variabilidad observada en los resultados.

La comorbilidad con hipertensión arterial o diabetes *mellitus* tipo 2 fue significativa en nuestros resultados, lo cual concuerda con el estudio de Lanza et al.¹⁸, en el que la hipertensión arterial mostró un riesgo relativo de 0,56 (IC: 0,43-0,75), estadísticamente significativo. De igual manera, el estudio de Leonard et al.¹⁹ también encontró una asociación significativa, reportando una OR de 2,22 (IC: 2,16-2,28) para la comorbilidad. Estas consistencias refuerzan la idea de que condiciones crónicas como la hipertensión y la diabetes *mellitus* tipo 2 son factores de riesgo importantes para morbilidad materna extrema. La diferencia en la magnitud de los efectos observados entre los estudios podría estar influenciada por las características demográficas y clínicas de las poblaciones estudiadas, así como por las

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores de riesgo de morbilidad materna extrema en las pacientes atendidas en el Hospital II-2 en Tarapoto durante el periodo de 2017 a 2023

Factores demográficos y perinatales	Total		Morbilidad materna extrema				p*
	n = 138	%	Sí		No		
			n = 69	%	n = 69	%	
Edad materna extrema							
Sí	55	39,86	30	43,48	25	36,23	0,043
No	83	60,14	39	56,52	44	63,77	
Grado de instrucción							
Básica	135	97,83	67	97,10	68	98,55	0,121
Superior	3	2,17	2	2,90	1	1,45	
Procedencia							
Urbana marginal	50	36,23	18	26,09	32	46,38	0,013
Rural	88	63,77	51	73,91	37	53,62	
Ocupación							
Sin ocupación	124	89,86	65	94,20	59	85,51	0,091
Con ocupación	14	10,14	4	5,80	10	14,49	
Estado civil							
Soltera	22	15,94	10	14,49	12	17,39	0,828
Conviviente	107	77,54	55	79,71	52	75,36	
Casada	9	6,52	4	5,80	5	7,25	
IMC antes del embarazo							
Normopeso	62	44,93	31	44,93	31	44,93	0,488
Sobrepeso	49	35,51	22	31,88	27	39,13	
Obesidad	27	19,57	16	23,19	11	15,94	
Gestación múltiple							
Sí	3	2,17	2	2,90	1	1,45	0,712
No	135	97,83	67	97,10	68	98,55	
Comorbilidad con enfermedad crónica (HTA o DM2)							
Sí	42	30,43	28	40,58	14	20,29	0,020
No	96	69,57	41	59,42	55	79,71	
Antecedente de cesárea de emergencia							
Sí	74	53,62	54	78,26	20	28,99	< 0,001
No	64	46,38	15	21,74	49	71,01	
Historial de aborto espontáneo							
Sí	52	37,68	28	40,58	24	34,78	0,006
No	86	62,32	41	59,42	45	65,22	

*Significancia estadística establecida con $p < 0,05$.IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.**Tabla 3.** Análisis multivariado de los factores de riesgo de morbilidad materna extrema en las pacientes atendidas en el Hospital II-2 en Tarapoto durante el periodo de 2017 a 2023

Factores de riesgo	p*	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Edad materna extrema	0,043	1,16 (0,83-1,61)	1,35 (0,68-2,68)
Procedencia rural	0,013	0,48 (0,19-0,83)	0,62 (0,41-0,93)
Comorbilidad con HTA o DM2	0,020	1,56 (1,13-2,14)	2,68 (1,25-5,72)
Antecedente de cesárea de emergencia	< 0,001	3,11 (1,95-4,95)	8,82 (4,07-19,10)
Historial de aborto espontáneo	0,006	1,12 (0,80-1,57)	1,28 (0,64-2,55)

*Significancia estadística establecida con $p < 0,05$.DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

diferencias en los métodos utilizados para ajustar las variables de confusión.

El antecedente de cesárea de emergencia se identificó como un factor de riesgo relevante en nuestro estudio, lo cual está en línea con los hallazgos de Leonard et al.¹⁹, quienes reportaron una OR de 2,66 (IC: 2,61-2,73) para morbilidad materna extrema en mujeres que tuvieron un parto por cesárea en comparación con aquellas que dieron a luz por vía vaginal, siendo estadísticamente significativo. De manera similar, otros dos estudios^{21,22} reportaron OR de 4 y 8, respectivamente, mientras que un tercer estudio²³ encontró una OR de 3,50 (IC: 3,15-3,89). Estas concordancias sugieren que la cesárea de emergencia, en particular, se asocia con un riesgo considerablemente mayor de morbilidad materna extrema en comparación con el parto vaginal. Las discrepancias en la magnitud del riesgo entre los estudios podrían atribuirse a las diferencias en las definiciones operativas de «emergencia» y a la variabilidad en las prácticas obstétricas entre las poblaciones analizadas.

Este estudio contribuye significativamente al entendimiento de la morbilidad materna extrema en la población amazónica peruana, un grupo demográfico que ha sido poco investigado en el contexto de la salud materna. La mayoría de los estudios previos se han enfocado en áreas urbanas o en regiones con mejores accesos a servicios de salud. El vacío existente en la literatura sobre los factores de riesgo y la incidencia de morbilidad materna extrema en la población amazónica plantea una limitación para mejorar la atención obstétrica en estas zonas vulnerables. Los hallazgos de este estudio, que identifican factores de riesgo específicos como la comorbilidad con hipertensión arterial o diabetes *mellitus* tipo 2 y el antecedente de cesárea de emergencia, ofrecen una base sólida para futuras intervenciones dirigidas a esta población. Este trabajo es pionero en abordar el problema en un hospital de la selva amazónica peruana, lo que permite ampliar el conocimiento y adaptar las políticas de salud a las necesidades locales.

Entre las fortalezas del estudio destaca el enfoque en una población poco estudiada, lo que permite llenar un vacío en la literatura sobre la morbilidad materna extrema en zonas rurales y amazónicas. Además, se utilizó un diseño de caso y control que permitió establecer asociaciones entre diversos factores de riesgo y morbilidad materna extrema. El uso de análisis multivariado proporcionó un control adecuado de las variables de confusión, lo que refuerza la validez de los resultados.

Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el muestreo no probabilístico puede limitar la generalización de los resultados. Para mitigar este efecto, se empleó una muestra aleatoria simple dentro de los casos disponibles, lo que ayudó a reducir posibles sesgos de selección. Además, la naturaleza retrospectiva del estudio puede haber limitado la recolección de datos completos, aunque este riesgo se minimizó seleccionando historias clínicas completas y aplicando criterios estrictos de inclusión y exclusión. Por último, las diferencias culturales y de acceso a los servicios de salud en la población amazónica pueden haber influido en los resultados, pero estos factores se abordaron en la discusión, reconociendo su impacto en la interpretación de los hallazgos.

Conclusiones

Este estudio identificó factores de riesgo de morbilidad materna extrema en un hospital de la selva amazónica peruana, destacando la procedencia rural, la comorbilidad con hipertensión arterial o diabetes *mellitus* tipo 2, y el antecedente de cesárea de emergencia. Los hallazgos subrayan la necesidad de fortalecer los servicios obstétricos en áreas rurales para reducir la incidencia de morbilidad materna extrema y mejorar los desenlaces maternos.

Agradecimientos

Al Hospital II-2 de Tarapoto por brindar los datos para la investigación.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido apoyo financiero específico de agencias públicas, empresas comerciales o entidades sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Ortiz EI, Herrera E, De La Torre A. Extreme maternal morbidity: a tracer event to improve the quality of obstetric care in Latin America. *Colomb Med (Call)*. 2019; 50:286-92. doi: 10.25100/cm.v50i4.4197.
- Snowden JM, Lyndon A, Kan P, El Ayadi A, Main E, Carmichael SL. Severe maternal morbidity: a comparison of definitions and data sources. *Am J Epidemiol*. 2021;190:1890-7. doi: 10.1093/aje/kwab077.
- Loyola EV, Chamorro AV, Cabrera JR, Csetovic A, Cabrejos VC, Portero JA, et al. Factores de riesgo asociados a la morbilidad materna extrema. *Rev Cuba Med Mil*. 2024;53:024021454.
- Brown CC, Adams CE, George KE, Moore JE. Associations Between comorbidities and severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2020;136:892-901. doi: 10.1097/AOG.0000000000004057.
- Hernández-Cabrera Y, Sosa-Osorio AA, Rodríguez-Duarte LA. Morbilidad materna extremadamente grave. Una aproximación actual. *Rev Peru Invest Materno Perinat*. 2023;12:31-8. doi: 10.33421/inmp.2023350.
- Ray JG, Park AL, Dzakpasu S, Dayan N, Deb-Rinker P, Luo W, et al. Prevalence of severe maternal morbidity and factors associated with maternal mortality in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e184571. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4571.
- Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Mohamed Kamil HR. The Prevalence and risk factors for severe maternal morbidities: a systematic Review and meta-analysis. *Front Med*. 2022;9:861028. doi: 10.3389/fmed.2022.861028.
- Grechukhina O, Lipkind HS, Lundsberg LS, Merriam AA, Raab C, León-Martínez D, et al. Severe maternal morbidity review and preventability assessment in a large academic center. *Obstet Gynecol*. 2023;141:857-60. doi: 10.1097/AOG.0000000000005116.
- Geller SE, Koch AR, Garland CE, MacDonald EJ, Storey F, Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: moving beyond maternal mortality. *Reprod Health*. 2018;15:98. doi: 10.1186/s12978-018-0527-2.
- De La Cruz Davila JPE, Munares García OF. Asociación entre morbilidad materna extrema y sepsis en neonatos atendidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima 2016-2019. *Investigación Materno Perinatal*. 2021;10:24. doi: 10.33421/inmp.2021227.
- Ríos EG. Morbilidad materna extrema en el Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú, experiencia y resultados. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2024;70(2). doi: 10.31403/rpgo.v70i2627.
- Hawkins SS, Harper S, Baum CF, Kaufman JS. Associations between state-level changes in reproductive health services and indicators of severe maternal morbidity. *JAMA Pediatr*. 2023;177:93-5. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4136.
- Nina Cáceres JM. Factores asociados a morbilidad materna extrema en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Nacional Cayetano Heredia 2013-2014. Universidad Nacional Hermilio Valdizán; 2018. Disponible en: <http://repositorio.unheval.edu.pe/handle/20.500.13080/7928>.
- Tenny S, Hoffman MR. Odds ratio. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431098/>.
- Rajbanshi S, Norhayati MN, Nik Hazlina NH. Severe maternal morbidity and its associated factors: a cross-sectional study in Morang district, Nepal. *PLoS One*. 2021;16:e0261033. doi: 10.1371/journal.pone.0261033.
- Maharjan S, Goswami S, Rong Y, Kirby T, Smith D, Brett CX, et al. Risk factors for severe maternal morbidity among women enrolled in Mississippi Medicaid. *JAMA Netw Open*. 2024;7:e2350750. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50750.
- Chen J, Cox S, Kuklina EV, Ferre C, Barfield W, Li R. Assessment of Incidence and factors associated with severe maternal morbidity after delivery discharge among women in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2036148. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36148.
- Lanza AV, Amorim MM, Ferreira M, Cavalcante CM, Katz L. Factors associated with severe maternal outcome in patients admitted to an intensive care unit in northeastern Brazil with postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:573. doi: 10.1186/s12884-023-05874-1.
- Leonard SA, Main EK, Carmichael SL. The contribution of maternal characteristics and cesarean delivery to an increasing trend of severe maternal morbidity. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:16. doi: 10.1186/s12884-018-2169-3.
- Lipkind HS, Zuckerwise LC, Turner EB, Collins JJ, Campbell KH, Reddy UM, et al. Severe maternal morbidity during delivery hospitalisation in a large international administrative database, 2008-2013: a retrospective cohort. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2019;126:1223-30. doi: 10.1111/1471-0528.15818.
- Dzakpasu S, Deb-Rinker P, Arbour L, Darling EK, Kramer MS, Liu S, et al. Severe maternal morbidity surveillance: monitoring pregnant women at high risk for prolonged hospitalisation and death. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2020;34:427-39. doi: 10.1111/ppe.12574.
- Zanconato G, Cavaliere E, Mariotto O, Zatti N. Perinatal outcome of severe obstetric complications: findings of a 10-year hospital-based surveillance study in Italy. *Int J Womens Health*. 2019;11:463-9. doi: 10.2147/IJWH.S203104.
- Meeker JR, Canelón SP, Bai R, Levine LD, Boland MR. Individual-level and neighborhood-level risk factors for severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol*. 2021;137:847-54. doi: 10.1097/AOG.0000000000004343.

Female breast cancer mortality in the American continent: temporal trends

Mortalidad por cáncer de mama femenino en el continente americano: tendencias temporales

Lucas C. Passoni-Lopes¹

Department of Medicine, Faculdade de Medicina de Bauru, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Abstract

Introduction: Female breast cancer (FBC) is the most prevalent malignancy among women worldwide and represents a significant public health challenge. Its mortality trends remain a debatable issue across American countries. **Objective:** The objective of the study was to evaluate the temporal trends of FBC mortality in America. **Material and methods:** This ecological study analyzed temporal trends in FBC mortality in America from 2000 to 2019. All data were obtained from the Pan-American Health Organization and were analyzed with the Jointpoint 5.4.0[®]. **Results:** North America saw declining mortality trends in Canada and the United States, while Mexico exhibited an increase. In Central America, trends varied, with some countries showing rising mortality, others experiencing declines, and some displaying complex patterns of fluctuation. South America and Insular America countries presented decreasing trends in FBC mortality, but some regional disparities remain significantly. **Conclusion:** This study highlights significant temporal trends in American FBC mortality, identifying critical areas for public health intervention and offering a foundation for future research on healthcare equity and cancer outcomes.

Keywords: Breast cancer. Women. America.

Resumen

Introducción. El cáncer de mama femenino (CMF) es la neoplasia maligna más prevalente entre las mujeres a nivel mundial y representa un importante desafío para la salud pública. Sus tendencias de mortalidad siguen siendo un tema de debate en los países de América. **Objetivo:** Evaluar las tendencias temporales de la mortalidad por CMF en América. **Material y métodos:** Este estudio ecológico analizó las tendencias temporales de la mortalidad por CMF en América de 2000 a 2019. Todos los datos se obtuvieron de la Organización Panamericana de la Salud y se analizaron con los programas Jointpoint 5.4.0[®]. **Resultados:** Se observó una tendencia descendente de la mortalidad en Canadá y Estados Unidos, mientras que en México se observó un aumento. En América Central, las tendencias variaron: algunos países mostraron un aumento de la mortalidad, otros experimentaron descensos y algunos mostraron patrones complejos de fluctuación. América del Sur y la América Insular presentaron tendencias descendentes en la mortalidad por CMF, con algunas disparidades regionales. **Conclusión:** Este estudio destaca tendencias temporales significativas en la mortalidad por cáncer de mama en América, identificando áreas críticas para la intervención de salud pública y sentando las bases para futuras investigaciones sobre equidad en la atención médica y resultados oncológicos.

Palabras clave: Cáncer de mama. Mujeres. América.

Correspondence:

Lucas C. Passoni-Lopes
E-mail: lucaspassoni@usp.br

Date of reception: 01-04-2025

Date of acceptance: 25-05-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.25000037

Available online: 20-05-2026

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):338-348

www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Female breast cancer (FBC) is the most common malignancy among women globally and poses a significant public health challenge¹. It originates from the epithelial cells of the mammary gland, primarily within the ducts or lobules, and is characterized by diverse biological behaviors, reflecting the complex nature of its pathophysiology¹. This heterogeneity is further emphasized by the presence of distinct molecular subtypes, each with specific prognostic and therapeutic implications, underscoring the need for personalized clinical management¹.

The major histological types of FBC include invasive ductal carcinoma, which accounts for approximately 70-80% of cases, and invasive lobular carcinoma, the second most common subtype². In addition to these, less frequent variants such as mucinous, medullary, and tubular carcinomas exhibit varying degrees of aggressiveness and therapeutic response². From a molecular standpoint, FBC is classified into luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2 -enriched, and triple-negative subtypes, each defined by distinct receptor expression profiles and unique treatment strategies².

The development of FBC is influenced by a combination of genetic, hormonal, and environmental factors³. Germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes substantially increase lifetime risk, while hormonal exposures, such as early menarche, late menopause, nulliparity, and hormone replacement therapy, further elevate susceptibility³. Lifestyle factors, including obesity, alcohol consumption, and physical inactivity, also contribute to the multifactorial etiology of the disease³.

Clinically, FBC often presents as a palpable, painless breast mass, potentially accompanied by skin changes, nipple retraction, or abnormal discharge⁴. In more advanced stages, patients may exhibit axillary lymphadenopathy, ulceration, or systemic symptoms related to metastatic spread, commonly involving the bones, liver, lungs, or brain⁴. Early detection through mammographic screening and clinical examination remains critical for improving survival rates and reducing mortality⁴.

The social, economic, and epidemiological burden of FBC is substantial, exerting significant pressure on healthcare systems and societies worldwide⁵. As the leading cause of cancer-related mortality among women, it imposes considerable financial strain due to the high costs associated with diagnosis, treatment,

and palliative care⁵. Inequities in access to screening and therapeutic services further exacerbate outcomes, particularly in low- and middle-income countries, where late-stage diagnoses are disproportionately common⁵. The psychological and social impact on patients and their families underscores the critical need for comprehensive public health policies that promote prevention, early detection, and equitable access to care⁵.

Given the increasing incidence of breast cancer and the evolving landscape of its management, assessing temporal trends in FBC mortality in the Americas is essential¹⁻⁵. Such analyses can provide valuable insights into the effectiveness of current screening programs, advances in treatment, and the impact of healthcare disparities across diverse populations¹⁻⁵. Understanding these patterns is crucial for guiding public health strategies, optimizing resource allocation, and ultimately reducing the disease burden across the continent¹⁻⁵. Therefore, this study was designed to evaluate the temporal trends in FBC mortality in the Americas.

Material and methods

Study design

This ecological study aimed to evaluate the temporal trends of FBC mortality in American continent.

Data source

All data used in this study were obtained from the Pan American Health Organization (PAHO), available at the following link: <https://www.paho.org/en>. In case, PAHO is the oldest international health organization in the world, acting as a regional agent of the World Health Organization (WHO) in the Americas. It is specialized in health promotion, disease prevention, epidemiological analysis, among other actions in the aforementioned location.

Data collection

Data were collected from the PAHO's archived published in January 15th, 2025 in the aforementioned website. The collection was carried out manually by the author of this research by transposing the data into Excel[®] spreadsheets. Data quality assessments were conducted to identify and address potential errors, missing values, or inconsistencies, which could otherwise compromise the reliability of the calculated trends. In case, data were cross-referred with national data

bank from the evaluated countries, as well as with data from the WHO and Global Burden of diseases, aiming to ensure its integrity. Furthermore, a double check process was also employed to avoid possible errors in the data transposition process.

The data were stratified by its country's origin, reported year, and FBC mortality by 100,000 individuals and age-adjusted referred. Only American countries with complete data on FBC mortality reported between 2000 and 2019, the longest time range disposal in PAHO's archives on the referred issue, were included in the study.

Despite these efforts, several potential sources of bias must be acknowledged. Variations in the completeness and accuracy of mortality reporting, particularly in low- and middle-income regions, can introduce systematic errors, potentially underestimating the true burden of FBC. In addition, changes in diagnostic practices, health-care access, and data collection systems over time may affect the comparability of rates across different periods. Furthermore, differences in the quality and resolution of cause-of-death coding between countries can lead to misclassification bias, impacting trend estimates. This underscores the need for ongoing efforts to improve the consistency and accuracy of global health data.

Data analysis

The temporal trends in FBC mortality were assessed using the annual percentage change (APC) method, calculated with Joinpoint software version 5.4.0[®]. This approach allows for the precise identification of significant shifts in mortality rates over time, providing insights into the effectiveness of public health interventions, changes in clinical practice, and potential disparities in healthcare access.

The APC was determined using a log-linear regression model, which treats time as an independent variable and the natural logarithm of the observed mortality rates as the dependent variable. This approach can be expressed mathematically as:

$$IR_n = [\sum(\alpha_n) \times 10^5] \div 20$$

Where IR represents the medium annual incidence rate; α , the FBC mortality; and n, represents the analysis of the certain local in a specific time.

This formula captures the average annual rate of change in the mortality rates over a defined period, reflecting either an increase, decrease, or stability in the observed trends. The logarithmic transformation is

used to linearize potentially exponential growth or decline, facilitating more accurate modeling of real-world epidemiological data.

To assess the precision and reliability of the estimated APCs, 95% confidence intervals were also calculated. These intervals provide a range within which the true APC is expected to lie, accounting for random variation in the observed data. Statistical significance was determined using a p value threshold of 0.05, with the following interpretations: positive APC ($p < 0.05$) indicates a statistically significant increasing trend in mortality, suggesting a potential rise in disease burden or gaps in early detection and treatment; Negative APC ($p < 0.05$) reflects a statistically significant decreasing trend, potentially signaling improvements in prevention, early detection, or treatment strategies; Non-significant APC ($p \geq 0.05$) implies a stationary trend, indicating that no substantial change in mortality rates was detected over the specified period.

This method provides a standardized framework for evaluating temporal changes in cancer mortality, enabling comparisons across regions and time periods. It is particularly useful for identifying periods of accelerated progress or emerging public health challenges, supporting the development of targeted interventions and resource allocation strategies.

Results

South America

In South America, distinct temporal patterns in FBC mortality were observed across different countries. Argentina (APC: -0.9543 ; 95% CI: -1.1324 to -0.7844 ; $p < 0.000001$), Chile (APC: -0.6177 ; 95% CI: -0.9129 to -0.3275 ; $p < 0.000001$), and Uruguay (APC: -1.1052 ; 95% CI: -1.7647 to -0.4699 ; $p = 0.0016$) exhibited continuous declines in mortality throughout the study period. Similarly, Peru showed an overall reduction, with a significant decrease from 2000 to 2007 (APC: -3.1932 ; 95% CI: -6.0495 to -2.2435 ; $p = 0.007199$) and again from 2010 to 2019 (APC: -1.4637 ; 95% CI: -2.9562 to -0.9111 ; $p = 0.002000$). In contrast, Colombia (APC: 0.5787 ; 95% CI: 0.2537 - 0.9062 ; $p = 0.0008$) and Venezuela exhibited periods of increasing mortality, particularly between 2008 and 2012 (APC: 4.4378 ; 95% CI: 2.7175 - 6.5586 ; $p = 0.022396$). Guyana saw a sharp increase from 2010 to 2013 (APC: 7.8900 ; 95% CI: 4.4197 - 9.5290 ; $p < 0.000001$), while Bolivia experienced a recent surge from 2014 to 2019 (APC: 0.8429 ; 95% CI: 0.4409 - 1.9436 ; $p = 0.009198$). Countries such

as Brazil and Ecuador demonstrated heterogeneous trends. Brazil initially had a declining trend from 2000 to 2007 (APC: -0.5803 ; 95% CI: -1.4128 to -0.1820 ; $p = 0.005199$), followed by an increasing trend from 2007 to 2019 (APC: 0.5551 ; 95% CI: 0.3568 - 0.8602 ; $p < 0.000001$). Ecuador showed an early increase (APC: 3.3781 ; 95% CI: 2.2674 - 4.9165 ; $p = 0.003599$), a stabilization phase, and a significant decrease from 2012 to 2019 (APC: -1.4267 ; 95% CI: -3.4740 to -0.9132 ; $p = 0.0024$) (Table 1 and Fig. 1).

North America

In Canada, mortality rates due to FBC exhibited a significant decline from 2000 to 2013 (APC: -2.7274 ; 95% CI: -3.1773 to -2.5174 ; $p = 0.0004$). However, from 2013 to 2019, the decline slowed and was no longer statistically significant (APC: -1.1303 ; 95% CI: -1.9190 - 1.1131 ; $p = 0.1696$). Mexico demonstrated a contrasting trend, with a persistent and significant increase in mortality throughout the study period (APC: 0.4626 ; 95% CI: 0.2709 - 0.6590 ; $p < 0.000001$). In the United States, a sustained decrease was observed, with an initial sharper decline between 2000 and 2008 (APC: -2.2123 ; 95% CI: -2.3768 to -2.0889 ; $p < 0.000001$), followed by a continued yet slower reduction from 2008 to 2019 (APC: -1.3924 ; 95% CI: -1.4835 to -1.2854 ; $p < 0.000001$) (Table 2 and Fig. 2).

Central America

In Belize, FBC mortality remained stable from 2000 to 2013 (APC: 0.1768 ; 95% CI: -0.0667 - 0.6125 ; $p = 0.1356$) but then significantly declined between 2013 and 2019 (APC: -1.4897 ; 95% CI: -3.3441 to -0.7498 ; $p < 0.000001$). Costa Rica exhibited a stable mortality trend across the entire period (APC: 0.0505 ; 95% CI: -0.6381 - 0.7254 ; $p = 0.8738$). El Salvador and Nicaragua displayed a significant increase in mortality (El Salvador: APC: 1.1251 ; 95% CI: 0.0589 - 2.2398 ; $p = 0.0372$; Nicaragua: APC: 1.6681 ; 95% CI: 0.7833 - 2.6129 ; $p = 0.0008$). In Guatemala, a significant increase was observed from 2000 to 2015 (APC: 1.4126 ; 95% CI: 1.1741 - 1.7281 ; $p < 0.000001$), followed by a marked decline from 2015 to 2019 (APC: -1.6189 ; 95% CI: -4.2984 to -0.2147 ; $p = 0.0264$). Honduras exhibited fluctuating trends, with an initial rise from 2000 to 2002 (APC: 1.7987 ; 95% CI: 0.8384 - 2.6402 ; $p < 0.000001$), a subsequent decline from 2002 to 2007 (APC: -0.2648 ; 95% CI: -0.9134 to -0.0270 ; $p = 0.0328$), another increase from 2007 to 2011 (APC: 1.7412 ; 95% CI:

1.2759 - 2.3523 ; $p = 0.0032$), and a stabilization thereafter (APC: 0.0405 ; 95% CI: -0.1350 - 0.1944 ; $p = 0.6547$). In Panama, an initial steep decline from 2000 to 2002 (APC: -11.3642 ; 95% CI: -14.9738 to -4.6196 ; $p < 0.000001$) was followed by a notable increase from 2002 to 2013 (APC: 2.2435 ; 95% CI: 1.6408 - 4.3989 ; $p < 0.000001$), and a subsequent non-significant decline from 2013 to 2019 (APC: -1.5260 ; 95% CI: -4.4725 - 0.0315 ; $p = 0.0552$) (Table 3 and Fig. 3).

Insular America

Among insular American nations, varied mortality patterns were detected. Barbados (APC: -3.3177 ; 95% CI: -4.8135 to -2.3307 ; $p < 0.000001$), Jamaica (APC: -3.3353 ; 95% CI: -4.4952 to -2.4245 ; $p < 0.000001$), and Saint Lucia (APC: -1.6277 ; 95% CI: -2.2104 to -1.1963 ; $p < 0.000001$) demonstrated initial declines in mortality, although some experienced subsequent increases. For instance, Barbados exhibited a sharp increase from 2007 to 2010 (APC: 9.3850 ; 95% CI: 4.8811 - 11.5953 ; $p < 0.000001$), while Jamaica saw a rising trend from 2006 to 2015 (APC: 3.3639 ; 95% CI: 2.8232 - 4.2048 ; $p < 0.000001$). Cuba initially experienced an increasing trend (APC: 0.4390 ; 95% CI: 0.0500 - 1.1800 ; $p = 0.028794$), followed by a decline from 2012 to 2019 (APC: -1.5249 ; 95% CI: -3.7444 to -0.6964 ; $p < 0.000001$). The Dominican Republic also showed complex fluctuations, with a marked increase between 2000 and 2006 (APC: 5.2202 ; 95% CI: 4.9803 - 5.4826 ; $p < 0.000001$), brief decline, and another increase from 2011 to 2015 (APC: 2.4518 ; 95% CI: 2.0323 - 2.9569 ; $p < 0.000001$), ultimately decreasing from 2015 onwards (APC: -2.5036 ; 95% CI: -2.8951 to -2.1343 ; $p < 0.000001$). Antigua and Barbuda displayed a substantial rise in mortality after 2007 (APC: 8.1628 ; 95% CI: 5.7351 - 15.7303 ; $p = 0.0024$) (Table 4 and Fig. 4).

Discussion

Across South America and the Insular American countries, FBC mortality trends were highly heterogeneous. Several nations, including Argentina, Chile, Uruguay, and Peru, exhibited a general decline in mortality, whereas others, such as Colombia, Venezuela, and Guyana, showed periods of increase. Some countries experienced complex trends with alternating periods of rise and decline, as observed in Brazil, Ecuador, and Cuba. Among insular nations, fluctuations were particularly notable, with dramatic increases in mortality detected in Antigua and

Table 1. Temporal trends in FBC mortality between the South American countries

Cohort	Segment	Lower endpoint	Upper endpoint	APC	Lower CI	Upper CI	p
Argentina-0 joinpoints	1	2000	2019	-0.9543*	-1.1324	-0.7844	< 0.000001
Bolivia (the plurinational state of) -2 joinpoints	1	2000	2011	-0.0834	-0.1866	0.4130	0.346331
Bolivia (the plurinational state of) -2 joinpoints	2	2011	2014	-0.8681*	-1.3617	-0.2212	0.012398
Bolivia (the plurinational state of) -2 joinpoints	3	2014	2019	0.8429*	0.4409	1.9436	0.009198
Brazil-1 joinpoint	1	2000	2007	-0.5803*	-1.4128	-0.1820	0.005199
Brazil-1 joinpoint	2	2007	2019	0.5551*	0.3568	0.8602	< 0.000001
Chile-0 joinpoints	1	2000	2019	-0.6177*	-0.9129	-0.3275	< 0.000001
Colombia-0 joinpoints	1	2000	2019	0.5787*	0.2537	0.9062	0.000800
Ecuador-2 joinpoints	1	2000	2005	3.3781*	2.2674	4.9165	0.003599
Ecuador-2 joinpoints	2	2005	2012	-0.2824	-0.7786	2.3046	0.471106
Ecuador-2 joinpoints	3	2012	2019	-1.4267*	-3.4740	-0.9132	0.002400
Guyana-2 joinpoints	1	2000	2010	-0.6263*	-1.3570	-0.1068	0.021196
Guyana-2 joinpoints	2	2010	2013	7.8900*	4.4197	9.5290	< 0.000001
Guyana-2 joinpoints	3	2013	2019	-0.7690	-2.1942	0.1214	0.087183
Paraguay-1 joinpoint	1	2000	2003	7.3747*	0.6555	20.0280	0.016397
Paraguay-1 joinpoint	2	2003	2019	-0.2151	-5.8078	0.4237	0.397520
Peru-2 joinpoints	1	2000	2007	-3.1932*	-6.0495	-2.2435	0.007199
Peru-2 joinpoints	2	2007	2010	3.0589	-0.1977	5.0047	0.077185
Peru-2 joinpoints	3	2010	2019	-1.4637*	-2.9562	-0.9111	0.002000
Suriname-3 joinpoints	1	2000	2002	4.2856*	3.3295	5.1336	< 0.000001
Suriname-3 joinpoints	2	2002	2009	-0.6336*	-0.9894	-0.4259	< 0.000001
Suriname-3 joinpoints	3	2009	2015	0.4657*	0.1567	0.9195	0.011598
Suriname-3 joinpoints	4	2015	2019	3.6170*	3.1677	4.2201	< 0.000001
Uruguay-0 joinpoints	1	2000	2019	-1.1052*	-1.7647	-0.4699	0.001600
Venezuela (Bolivarian Republic of)-3 joinpoints	1	2000	2004	2.3576*	1.1320	5.2340	0.000800
Venezuela (Bolivarian Republic of)-3 joinpoints	2	2004	2008	-1.2907	-3.2893	0.0890	0.063987
Venezuela (Bolivarian Republic of)-3 joinpoints	3	2008	2012	4.4378*	2.7175	6.5586	0.022396
Venezuela (Bolivarian Republic of)-3 joinpoints	4	2012	2019	-0.2444	-1.0658	0.4152	0.398720

*Statistical significance.

FBC: Female breast cancer, APC: Annual percentage change, CI: Confidence intervals.

Barbuda, the Dominican Republic, and Barbados at specific time intervals. Across North America, the United States and Canada exhibited declining mortality trends, though the decline in Canada slowed in recent years. Mexico, however, displayed a persistent increase in FBC mortality. Central America presented a more heterogeneous scenario: while some countries, such as Guatemala and Belize, experienced an

initial increase followed by a decline, others, such as El Salvador and Nicaragua, showed sustained increases. Honduras demonstrated complex, fluctuating trends, while Panama exhibited a sharp early decline, a later rise, and a final stabilization.

The observed temporal trends in FBC mortality across American countries reveal significant disparities, likely driven by a combination of

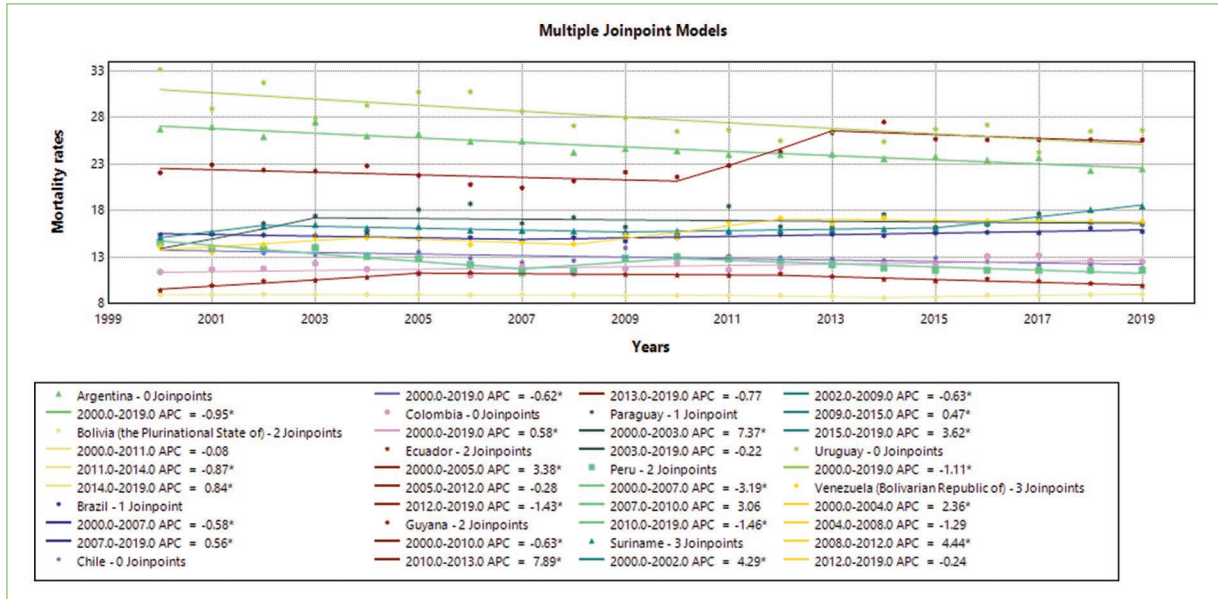


Figure 1. Temporal trends in female breast cancer mortality between the South American countries.

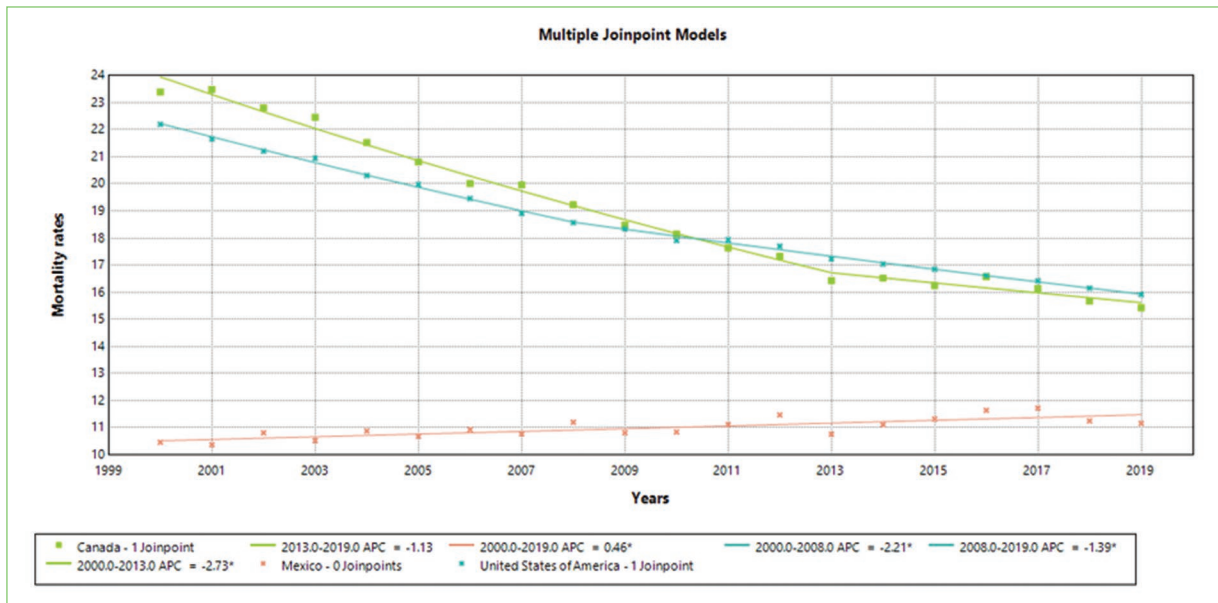


Figure 2. Temporal trends in female breast cancer mortality between the North American countries.

healthcare accessibility, socioeconomic factors, treatment advancements, and demographic differences^{6,7}. In North America, Canada and the United States exhibited a sustained decline in FBC mortality, consistent with broader trends observed in high-income countries⁶. These improvements can be attributed to enhanced screening programs, early diagnosis, and advances in targeted therapies and systemic

treatments⁶. However, while Canada's mortality reduction decelerated after 2013, the United States maintained a more consistent decline, which could be linked to differences in healthcare access, insurance coverage, and regional treatment availability⁷. These findings underscore the critical importance of maintaining and expanding access to early detection programs and high-quality treatment to sustain these

Table 2. Temporal trends in FBC mortality between the North American countries

Cohort	Segment	Lower endpoint	Upper endpoint	APC	Lower CI	Upper CI	p
Canada-1 joinpoint	1	2000	2013	-2.7274*	-3.1773	-2.5174	0.000400
Canada-1 joinpoint	2	2013	2019	-1.1303	-1.9190	1.1131	0.169566
Mexico-0 joinpoints	1	2000	2019	0.4626*	0.2709	0.6590	< 0.000001
United States of America-1 joinpoint	1	2000	2008	-2.2123*	-2.3768	-2.0889	< 0.000001
United States of America-1 joinpoint	2	2008	2019	-1.3924*	-1.4835	-1.2854	< 0.000001

*Statistical significance.

FBC: female breast cancer, APC: annual percentage change, CI: confidence intervals.

Table 3. Temporal trends in FBC mortality between the Central American countries

Cohort	Segment	Lower endpoint	Upper endpoint	APC	Lower CI	Upper CI	p
Belize-1 joinpoint	1	2000	2013	0.1768	-0.0667	0.6125	0.135573
Belize-1 joinpoint	2	2013	2019	-1.4897*	-3.3441	-0.7498	< 0.000001
Costa Rica-0 joinpoints	1	2000	2019	0.0505	-0.6381	0.7254	0.873825
El Salvador-0 joinpoints	1	2000	2019	1.1251*	0.0589	2.2398	0.037193
Guatemala-1 joinpoint	1	2000	2015	1.4126*	1.1741	1.7281	< 0.000001
Guatemala-1 joinpoint	2	2015	2019	-1.6189*	-4.2984	-0.2147	0.026395
Honduras-3 joinpoints	1	2000	2002	1.7987*	0.8384	2.6402	< 0.000001
Honduras-3 joinpoints	2	2002	2007	-0.2648*	-0.9134	-0.0270	0.032793
Honduras-3 joinpoints	3	2007	2011	1.7412*	1.2759	2.3523	0.003199
Honduras-3 joinpoints	4	2011	2019	0.0405	-0.1350	0.1944	0.654669
Nicaragua-0 joinpoints	1	2000	2019	1.6681*	0.7833	2.6129	0.000800
Panama-2 joinpoints	1	2000	2002	-11.3642*	-14.9738	-4.6196	< 0.000001
Panama-2 joinpoints	2	2002	2013	2.2435*	1.6408	4.3989	< 0.000001
Panama-2 joinpoints	3	2013	2019	-1.5260	-4.4725	0.0315	0.055189

*Statistical significance.

FBC: female breast cancer, APC: annual percentage change, CI: confidence intervals.

positive trends, as well as the need for continuous monitoring to identify emerging disparities that may compromise long-term outcomes³.

Conversely, Mexico presented an increasing mortality trend over the two decades studied. This aligns with findings in lower Human Development Index countries, where limitations in early detection and access to high-quality oncologic care contribute to poorer survival outcomes^{9,10}. The disparity between Mexico and its North American counterparts underscores the role of healthcare infrastructure in breast cancer mortality outcomes, as well as potential cultural and socioeconomic barriers to preventive care⁹. Addressing these

challenges will require targeted policies aimed at expanding access to cancer screening, reducing economic and geographic barriers to care, and promoting culturally sensitive public health interventions to improve early diagnosis and treatment outcomes¹⁰.

South American and Insular nations exhibited even more pronounced variations. Argentina, Uruguay, and Chile experienced consistent declines in mortality, aligning with data from high-income nations where mammographic screening and multidisciplinary treatment approaches are well established¹¹. These trends highlight the critical impact of robust public health infrastructures, widespread access to early detection, and

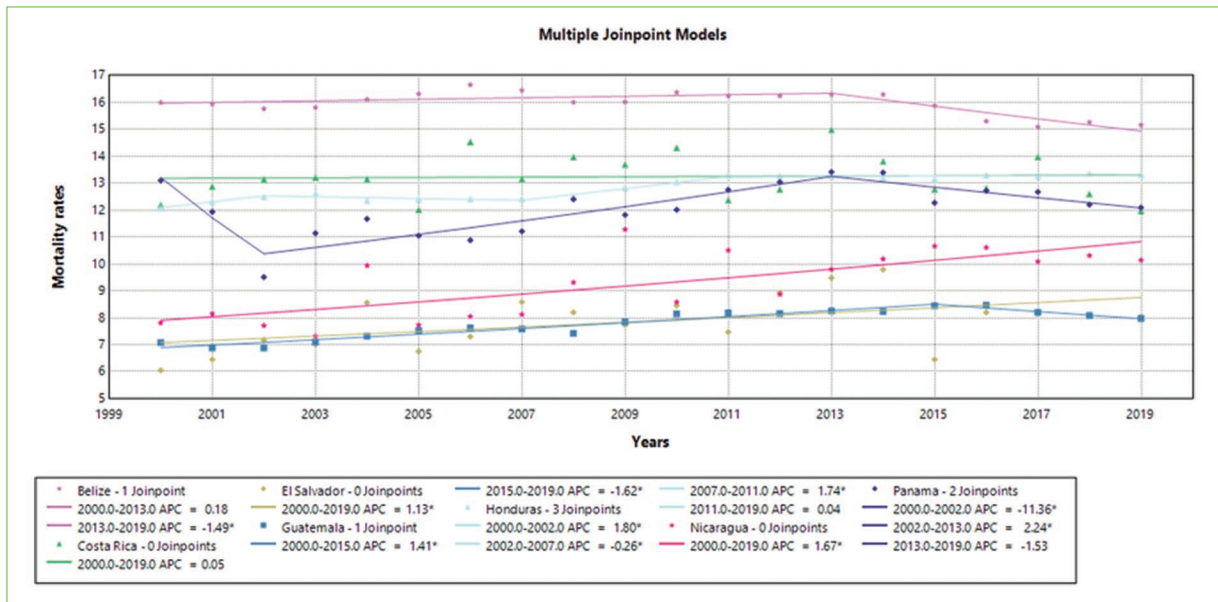


Figure 3. Temporal trends in female breast cancer mortality between the Central American countries.

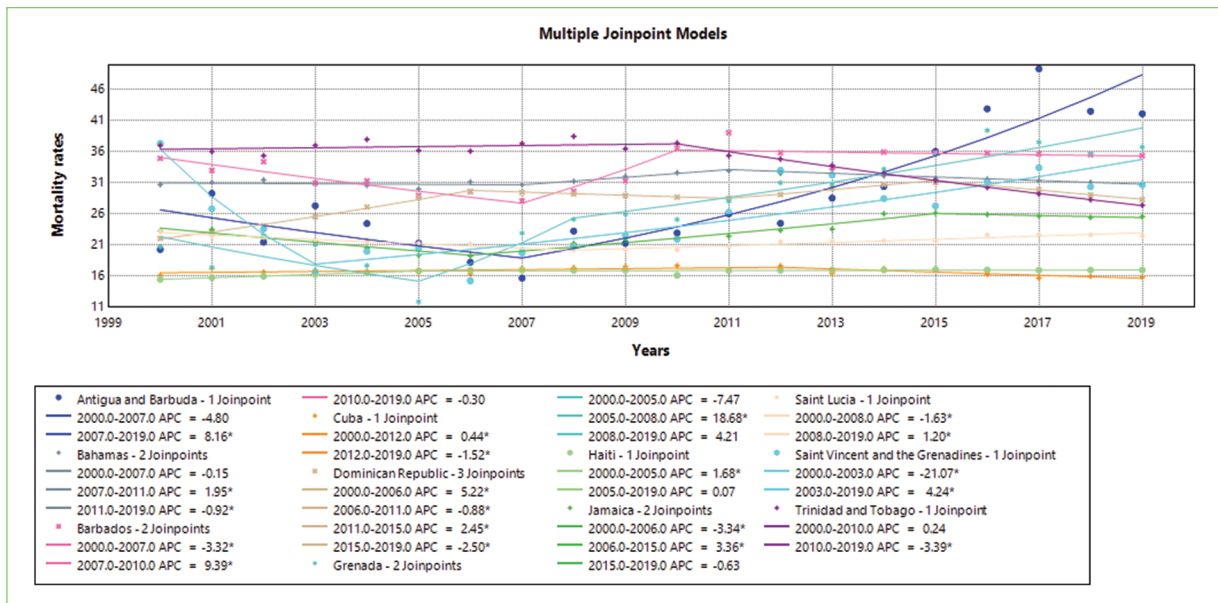


Figure 4. Temporal trends in female breast cancer mortality between the insular-American countries.

the availability of comprehensive oncologic care¹². Expanding these strategies to other regions could significantly reduce breast cancer mortality by improving early diagnosis and access to life-saving treatments¹².

On the other hand, Brazil demonstrated a significant reduction in mortality from 2008 to 2020, correlating with an increased number of gynecologists and oncologists per capita¹³. This suggests that

investments in specialized healthcare training and workforce expansion are effective strategies for reducing cancer mortality¹³. Similar approaches, combined with efforts to improve health system efficiency and equity, could be replicated in other countries to address rising mortality rates¹³.

However, countries like Venezuela and Bolivia showed persistent or increasing mortality rates,

Table 4. Temporal trends in FBC mortality between the insular American countries

Cohort	Segment	Lower endpoint	Upper endpoint	APC	Lower CI	Upper CI	p
Antigua and Barbuda-1 joinpoint	1	2000	2007	-4.7997	-20.4978	1.4628	0.122376
Antigua and Barbuda-1 joinpoint	2	2007	2019	8.1628*	5.7351	15.7303	0.002400
Bahamas-2 joinpoints	1	2000	2007	-0.1471	-0.8704	0.1852	0.329534
Bahamas-2 joinpoints	2	2007	2011	1.9483*	1.0578	2.9955	0.000400
Bahamas-2 joinpoints	3	2011	2019	-0.9169*	-1.2854	-0.6337	< 0.000001
Barbados-2 joinpoints	1	2000	2007	-3.3177*	-4.8135	-2.3307	< 0.000001
Barbados-2 joinpoints	2	2007	2010	9.3850*	4.8811	11.5953	< 0.000001
Barbados-2 joinpoints	3	2010	2019	-0.2981	-1.3371	0.3752	0.311138
Cuba-1 joinpoint	1	2000	2012	0.4390*	0.0500	1.1800	0.028794
Cuba-1 joinpoint	2	2012	2019	-1.5249*	-3.7444	-0.6964	< 0.000001
Dominican Republic-3 joinpoints	1	2000	2006	5.2202*	4.9803	5.4826	< 0.000001
Dominican Republic-3 joinpoints	2	2006	2011	-0.8837*	-1.2185	-0.5968	0.000400
Dominican Republic-3 joinpoints	3	2011	2015	2.4518*	2.0323	2.9569	< 0.000001
Dominican Republic-3 joinpoints	4	2015	2019	-2.5036*	-2.8951	-2.1343	< 0.000001
Grenada-2 joinpoints	1	2000	2005	-7.4676	-24.6928	4.4836	0.105579
Grenada-2 joinpoints	2	2005	2008	18.6787*	0.6947	31.3962	0.048790
Grenada-2 joinpoints	3	2008	2019	4.2068	-9.1356	9.8017	0.134373
Haiti-1 joinpoint	1	2000	2005	1.6791*	0.8246	4.1719	< 0.000001
Haiti-1 joinpoint	2	2005	2019	0.0697	-0.2489	0.2593	0.531094
Jamaica-2 joinpoints	1	2000	2006	-3.3353*	-4.4952	-2.4245	< 0.000001
Jamaica-2 joinpoints	2	2006	2015	3.3639*	2.8232	4.2048	< 0.000001
Jamaica-2 joinpoints	3	2015	2019	-0.6272	-2.8389	0.7505	0.356729
Saint Lucia-1 joinpoint	1	2000	2008	-1.6277*	-2.2104	-1.1963	< 0.000001
Saint Lucia-1 joinpoint	2	2008	2019	1.1959*	0.9102	1.5568	< 0.000001
Saint Vincent and the Grenadines-1 joinpoint	1	2000	2003	-21.0730*	-34.7305	-10.5321	< 0.000001
Saint Vincent and the Grenadines-1 joinpoint	2	2003	2019	4.2364*	3.0058	5.9639	< 0.000001
Trinidad and Tobago-1 joinpoint	1	2000	2010	0.2410	-0.1505	0.6930	0.233553
Trinidad and Tobago-1 joinpoint	2	2010	2019	-3.3912*	-3.9837	-2.9276	< 0.000001

possibly attributed to political instability, economic crises, and limited healthcare resources^{14,15}. In these contexts, targeted interventions to stabilize healthcare systems, reduce economic barriers, and ensure continuous access to cancer care are critical for reversing these negative trends¹⁴. This may involve international cooperation, financial support, and innovative policy

frameworks to strengthen local healthcare capacities and improve patient outcomes¹⁵.

The Caribbean nations displayed mixed trends; for instance, Cuba exhibited a declining mortality rate, whereas the Dominican Republic and Haiti showed either stagnation or slight increases, likely reflecting differences in healthcare accessibility and cancer

control policies¹⁶. Addressing these disparities requires a comprehensive approach, including strengthening healthcare infrastructure, promoting regular screening, and reducing financial and geographic barriers to care¹⁶. In addition, policies that prioritize health equity and support sustainable health system financing could play a crucial role in stabilizing and eventually reducing breast cancer mortality in these regions¹⁶.

Several factors may explain these disparities in FBC mortality trends. High-income nations with well-established screening programs, early diagnosis, and access to targeted therapies generally report decreasing mortality rates, as observed in North America and parts of South America^{15,16}. In contrast, countries with limited healthcare access, lower public awareness, and economic constraints continue to experience rising mortality, as seen in Central American nations, Venezuela, and some Caribbean regions¹⁶.

Geographic factors also contribute to these disparities¹⁷. Countries with more centralized healthcare systems and widespread urbanization, such as Canada and the United States, tend to have better access to specialized oncologic centers, while more rural-based populations in Guatemala, Honduras, and Nicaragua may face significant barriers in receiving timely diagnosis and treatment¹⁷. In addition, economic inequality within and between countries plays a critical role in determining patient outcomes, as high treatment costs and inadequate insurance coverage can delay access to life-saving therapies¹⁷.

The role of hormonal and age-related factors must also be considered^{2,18}. Mortality rates in North America have declined more rapidly among younger women, likely due to earlier interventions and more effective treatment regimens tailored to hormone receptor-positive tumors^{5,18}. However, for older populations, particularly in countries with weaker healthcare systems, the burden of FBC remains significant, as delayed diagnoses and comorbidities complicate treatment strategies^{6,18}.

Another noteworthy aspect is the impact of the COVID-19 pandemic on breast cancer outcomes^{10,11,19}. The temporary increase in mortality observed in some countries during 2020-2021 highlights the disruption in screening and treatment services caused by the pandemic¹⁹. Healthcare system saturation and lockdown-related diagnostic delays likely exacerbated disparities in lower-income regions, where medical infrastructure was already strained¹⁹.

As an ecological study, the results may not be directly applicable to individual-level risk factors or causative mechanisms of FBC mortality. Second, data accuracy

relies on the quality and completeness of national reports submitted to the PAHO, which may vary between countries due to differences in surveillance systems, reporting criteria, and diagnostic capacities. In addition, potential underreporting or misclassification of FBC mortality cannot be ruled out, particularly in regions with limited healthcare infrastructure. Finally, while the Joinpoint regression model effectively captures trends over time, it does not account for potential confounders such as climate variations, vector control measures, or socioeconomic factors that may influence FBC mortality.

This study presents several strengths that enhance its validity and relevance. First, it utilizes a robust and widely recognized data source (PAHO), with a cross-referring with national and international databases, ensuring high reliability and comprehensive coverage of FBC mortality across the Americas. The long study period (2000-2019) allows for an in-depth evaluation of temporal trends, offering valuable insights into changes in FBC mortality over time. Moreover, the use of Joinpoint regression analysis provides an advanced statistical approach to detecting significant shifts in trends, allowing for a more precise understanding of disease dynamics. Finally, by analyzing data across multiple countries, this study contributes to a broader epidemiological perspective on FBC mortality, facilitating regional comparisons and informing public health policies aimed at mitigating disease burden.

Conclusion

The trends in FBC mortality across the Americas reveal stark contrasts. High-income countries with well-structured healthcare systems, such as Canada, the United States, and parts of South America, have successfully reduced mortality through early detection and improved treatment strategies. Meanwhile, low- and middle-income nations continue to struggle with increasing or stagnating mortality rates, reflecting underlying disparities in healthcare accessibility, economic stability, and cancer awareness. Addressing these inequalities through targeted interventions, enhanced public health policies, and international collaborations remains a critical priority to improve breast cancer outcomes across diverse populations.

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of human subjects and animals. The authors declare that no experiments on humans or animals were performed for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. This study does not involve personal patient data, medical records, or biological samples, and does not require ethical approval. SAGER guidelines do not apply.






Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing or creation of the content of this manuscript.

References

1. Criscitiello C, Corti C. Breast cancer genetics: diagnostics and treatment. *Genes (Basel)*. 2022;13:1593.
2. Sarhangi N, Hajjari S, Heydari SF, Ganjizadeh M, Rouhollah F, Hasanzad M. Breast cancer in the era of precision medicine. *Mol Biol Rep*. 2022;49:10023-37.
3. Lopes LC, Medeiros GA, Gualberto IJ, Gut TB, Ferrazini RV, Negrato CA. Relationship between early age at menarche, older age at menopause and subtypes of breast cancer: a scoping review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2024;46:e-rbgo50.
4. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83:1-7.
5. Liu PH, Wei JC, Wang YH, Yeh MH. Female breast cancer incidence predisposing risk factors identification using nationwide big data: a matched nested case-control study in Taiwan. *BMC Cancer*. 2022;22:849.
6. Asif S, Kesireddy M. Recent trends in incidence, survival, and mortality of female breast cancer in the US: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database study 2010-2020. *J Clin Oncol*. 2024;42(16-suppl):e23078-e23078.
7. Gonzalez L, Bardach A, Palacios A, Peckaitis C, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, et al. Health-related quality of life in patients with breast cancer in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2021;26:e794-806.
8. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J, et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:477-95.
9. De Lemos LL, Carvalho De Souza M, Pena Moreira D, Ribeiro Fernandes Almeida PH, Godman B, Verguet S, et al. Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0224012.
10. Schoueri JH, De Carvalho LE, Vaz De Melo-Sette C, De Abreu LC, Affonso-Fonseca FL, Paiva L, et al. Time trend on breast cancer mortality: how are we allocating physicians to deal with the disease in men and women in Brazil? *J Clin Oncol*. 2023;41 Suppl 16:e18742.
11. Sedeta E, Jobre BY, Avezbakiyev B. Breast cancer: global patterns of incidence, mortality, and trends. *J Clin Oncol*. 2023;41 Suppl 16:10528.
12. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. Data from International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates [Internet]. American Association for Cancer Research; 2015 [cited 2026Apr21]. Available from: https://aacr.figshare.com/collections/Data_from_International_Variation_in_Female_Breast_Cancer_Incidence_and_Mortality_Rates/6515622/1
13. Kripalani S, Kulshreshta S, Saracco B, Meterissian S. The effect of COVID-19 on breast cancer care and treatment in North America: a scoping review. *Am J Surg*. 2022;224:1222-8.
14. Benitez-Fuentes JD, Morgan E, De Luna-Aguilar A, Mafra A, Shah R, Giusti F, et al. Global stage distribution of breast cancer at diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2024;10:71-8.
15. Lopes LC. Breast cancer mortality in Brazilian men: an age-period-cohort study. *Mastology*. 2024;34:e20240030.
16. Teran E, Gomez H, Hannonis D, Lema M, Mantilla W, Rico-Restrepo M, et al. Streamlining breast cancer and colorectal cancer biosimilar regulations to improve treatment access in Latin America: an expert panel perspective. *Lancet Oncol*. 2022;23:e348-8.
17. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic epidemiology of breast cancer in Latin America. *Genes (Basel)*. 2019;10:153.
18. Lan T, Lu Y, He J. Global, regional, and national burden and risk factors in female breast cancer from 1990 to 2021. *iScience*. 2024;27:109358.
19. Mattiuzzi C, Lippi G. Breast cancer mortality during the COVID-19 pandemic. *J Med Screen*. 2024;31:100-1.

Análisis de frotis de sangre periférica: asociación clínica y pronóstico con síndrome HELLP

Peripheral blood smear analysis: clinical association and prognosis with HELLP syndrome

Marco A. Delgado-Ordóñez^{1*}, Liliana López-Escobar¹, Fernando Gutiérrez-Galves¹,
Abel A. Orozco-Delgado¹, Edgardo A. Briceño-Hidalgo¹, Gilarhy J. Sotelo-Veliz¹
y Raymundo Landa-Mejía²

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia; ²Departamento de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos. Hospital de la Mujer, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Resumen

Introducción: El frotis de sangre periférica es una herramienta útil en el diagnóstico de hemólisis y en la identificación temprana del síndrome HELLP. Este estudio busca evaluar su relación con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad asociada a esta patología. **Objetivo:** Analizar la utilidad del frotis de sangre periférica en el diagnóstico y el pronóstico del síndrome HELLP, enfocándose en su capacidad para detectar alteraciones hematológicas y su asociación con los desenlaces clínicos. **Método:** Se realizó un estudio transversal, analítico, retrospectivo y no experimental, con una muestra de 50 pacientes diagnosticadas con síndrome HELLP en el periodo comprendido entre 2019 y 2024. Se utilizó estadística descriptiva y se aplicó la prueba de χ^2 . **Resultados:** De las 50 pacientes incluidas, 32 tuvieron un frotis sanguíneo dentro de los parámetros normales, mientras que 18 mostraron alteraciones. Las regresiones logísticas revelaron que las alteraciones en el frotis estaban significativamente asociadas con variaciones en los niveles de hemoglobina y en el hematocrito a las 24 y 48 horas ($p < 0,05$). Además, se observó que un frotis alterado puede predecir la disminución de plaquetas a las 48 horas del ingreso ($p = 0,007$). Aunque se identificó una correlación significativa entre los niveles de deshidrogenasa láctica y las alteraciones hematológicas, los desenlaces clínicos generales no mostraron una relación significativa ($p = 0,630$). **Conclusiones:** El frotis de sangre periférica resulta ser una herramienta valiosa para la detección temprana de alteraciones hematológicas en pacientes con síndrome HELLP. Aunque su capacidad pronóstica general es limitada, es esencial para identificar complicaciones y permitir intervenciones oportunas que mejoren el manejo de la enfermedad.

Palabras clave: Frotis sanguíneo. Síndrome HELLP. Pronóstico. Hematología.

Abstract

Introduction: Peripheral blood smear is a useful tool in the diagnosis of hemolysis and the early identification of HELLP syndrome. This study aims to evaluate its relationship with disease severity and associated mortality. **Objective:** To analyze the utility of peripheral blood smear in the diagnosis and prognosis of HELLP syndrome, focusing on its ability to detect hematological alterations and its association with clinical outcomes. **Method:** A cross-sectional, analytical, retrospective, and

*Correspondencia:

Marco A. Delgado-Ordóñez
E-mail: marco.delgado.o10@gmail.com

Fecha de recepción: 26-12-2024

Fecha de aceptación: 25-05-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.24000169

Disponible en internet: 20-05-2026

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):349-356

www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

non-experimental study was conducted with a sample of 50 patients diagnosed with HELLP syndrome in the period spanning from 2019 to 2024. Descriptive statistics and χ^2 test were used. **Results:** Of the 50 patients included, 32 had normal peripheral blood smears, while 18 showed abnormalities. Logistic regressions revealed that abnormalities in the blood smear were significantly associated with changes in hemoglobin and hematocrit levels at 24 and 48 hours ($p < 0.05$). Additionally, an abnormal smear was found to predict platelet decrease at 48 hours of admission ($p = 0.007$). Although a significant correlation was identified between lactate dehydrogenase levels and hematological alterations, no significant association was found with general clinical outcomes ($p = 0.630$). **Conclusions:** Peripheral blood smear proves to be a valuable tool for the early detection of hematological alterations in patients with HELLP syndrome. While its overall prognostic value is limited, it is essential for identifying complications and enabling timely interventions that improve disease management.-

Keywords: Blood smear. HELLP syndrome. Prognosis. Hematology.

Introducción

El síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*) es un conjunto de complicaciones que ocurren en el 0.7-0.8% de los embarazos. Las mujeres embarazadas tienen entre un 0,2% y un 0,8% de riesgo de desarrollar esta patología¹. Descrito por primera vez en 1982 por Weinstein, existen dos teorías sobre su desarrollo: como complicación de la preeclampsia o como una expresión aislada asociada a un desequilibrio inmunitario materno-fetal. El síndrome HELLP es una enfermedad multisistémica caracterizada por tono vascular anormal, vasoespasmo y un grave defecto en la coagulación. El tratamiento es mayoritariamente de apoyo, aunque algunas pacientes pueden requerir soporte ventilatorio, vasopresores, analgésicos y medidas nutricionales².

En todo el mundo se presenta en el 5-9 de cada 1000 gestaciones y en el 10-20% de los embarazos complicados con preeclampsia grave. El 80% de los casos ocurren antes de la semana 37, y el 10% antes de la semana 27³. Su prevalencia es del 0,5-0,9%, con una tasa de mortalidad de entre 0% y 24%⁴. En América Latina, el 27,6% de las mujeres desarrollan síndrome HELLP, y en México, entre 2016 y 2017, se registraron 96 y 108 defunciones, respectivamente⁵. El principal factor de riesgo para desarrollarlo es tener antecedentes de trastornos hipertensivos en embarazos previos⁵.

El síndrome HELLP se origina por anomalías en la placentación, lo que resulta en un desequilibrio entre los factores pro- y antiangiogénicos, provocando disfunción endotelial, invasión deficiente del trofoblasto, disminución del aporte de oxígeno y estrés oxidativo⁶. Este proceso se atribuye a una respuesta inflamatoria materna exagerada⁶. Los criterios diagnósticos incluyen hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y reducción de plaquetas, y en ocasiones dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, relacionado

con ruptura hepática⁷. La hemólisis se diagnostica mediante un frotis de sangre periférica, buscando esquistocitos (Fig. 1) que indican anemia hemolítica microangiopática. Esta condición causa hemoglobina plasmática libre, que se une a la haptoglobina para ser transportada al hígado, lo que disminuye los niveles de haptoglobina en sangre periférica, generalmente por debajo de 25 mg/dl⁷. Otra forma de evaluar la hemólisis es mediante niveles elevados de deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina indirecta aumentada y disminución importante en la hemoglobina⁸.

El síndrome HELLP se clasifica con los criterios Tennessee o Mississippi (Tabla 1), aunque no son de uso frecuente en la práctica clínica. Puede ser completo (cuando se cumplen todos los criterios) o incompleto (cuando faltan uno o dos). El daño endotelial causado por esta patología induce cambios metabólicos que provocan una respuesta inflamatoria, llevando a consumo plaquetario y hemólisis intravascular. Estos cambios pueden observarse en un frotis teñido con colorante ácido básico (Wright), donde se buscan esquistocitos o equinocitos⁹. Froilán y Morales (2017)¹⁰ analizaron 54 casos y encontraron que la presencia de esquistocitos o equinocitos se asociaba con mayor morbilidad secundaria a alteraciones orgánicas.

La microangiopatía y la hemólisis intravascular son los procesos finales de las patologías hipertensivas, por lo que un frotis de sangre periférica puede ayudar a predecir el impacto del síndrome HELLP y su morbimortalidad subsecuente¹¹. Al diagnosticar el síndrome HELLP es esencial realizar una evaluación completa de los estudios paraclínicos para confirmar la presencia de la enfermedad. Si se detectan complicaciones maternas, el embarazo debe interrumpirse de inmediato. En gestaciones de menos de 34 semanas se debe optar por manejo expectante, ya que el manejo activo aumenta el riesgo de complicaciones maternas¹¹.

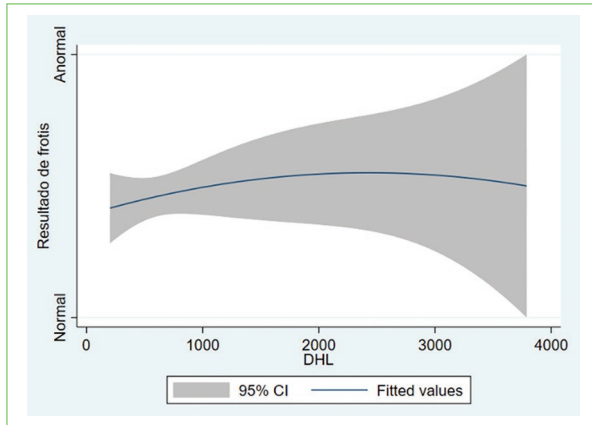


Figura 1. Tendencia del resultado del frotis sanguíneo de acuerdo con los valores de la deshidrogenasa láctica (DHL).

Tabla 1. Clasificación del síndrome HELLP

Clase	Mississippi	Tennessee
1	Plaquetas < 50.000/ml, DHL > 600 IU/l, AST o ALT > 70 UI/l	Plaquetas < 100.000/ml, DHL > 600 IU/l, AST o ALT > 70 UI/l
2	Plaquetas > 50.000/ml y < 100.000/ml, DHL > 600 IU/l, AST o ALT > 70 UI/l	
3	Plaquetas > 100.000/ml y < 150.000/ml, DHL > 600 IU/l, AST o ALT > 70 UI/l	

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

El tratamiento para el síndrome HELLP incluye tres enfoques: interrupción inmediata después de las 34 semanas, interrupción dentro de las primeras 48 horas o estabilización materna y manejo con corticosteroides, que mejora la madurez pulmonar fetal y aumenta el recuento plaquetario¹². Cavaignac-Vitalis et al.¹² realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con 118 pacientes, comparando los manejos activo y conservador, y demostraron que el manejo activo incrementaba el riesgo de hemorragia posparto (riesgo relativo: 3,1; intervalo de confianza del 95%: 1,4-7,1) y de mayor morbilidad neonatal.

Este estudio tiene como objetivo determinar la utilidad del frotis de sangre periférica en el diagnóstico de hemólisis y su relación con el diagnóstico de síndrome HELLP, así como su asociación con la gravedad y la mortalidad de esta patología.

Método

Se realizó un estudio de tipo transversal, analítico, retrospectivo y no experimental. La población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP atendidas en el Hospital de la Mujer de Ciudad Juárez, en el periodo comprendido entre noviembre de 2019 y junio de 2024.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes femeninas, sin restricción de edad materna ni edad gestacional, con diagnóstico confirmado de síndrome HELLP.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: antecedentes de enfermedades renales, reumatológicas, hematológicas o hepáticas, debido a su posible interferencia con los resultados hematológicos y bioquímicos del estudio.

La variable dependiente fue el resultado del frotis de sangre periférica, el cual se analizó en dos etapas: clasificación del frotis como normal o anormal y posteriormente identificación de alteraciones en cada línea hematológica (serie roja, serie blanca y plaquetas). Para ello, se evaluaron la forma y la cantidad de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Cada uno fue clasificado como normal o anormal de acuerdo con sus características morfológicas y numéricas observadas al microscopio.

Las variables independientes incluyeron resultados de laboratorio (enzimas hepáticas, tiempo de protrombina [TP], *International Normalized Ratio* [INR] y tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa]), antecedentes obstétricos (control prenatal, edad gestacional, vía de parto) y hábitos personales (tabaquismo y alcoholismo), así como la presencia de hemorragia obstétrica.

Los valores de las enzimas hepáticas se categorizaron según si se encontraban dentro de los rangos de normalidad. Lo mismo se aplicó para los tiempos de coagulación (TP, INR y TTPa), que se utilizaron para establecer posibles alteraciones en la coagulación asociadas al síndrome.

La población fue identificada mediante el censo hospitalario diario. Posteriormente, se consultaron los expedientes clínicos electrónicos integrales para recopilar los datos necesarios. La información recolectada se organizó en una hoja de cálculo de Google Sheets®, que posteriormente fue exportada y adaptada para su análisis en el software estadístico Stata 16. La muestra final incluyó 50 expedientes clínicos que cumplieron con todos los criterios de inclusión.

Resultados

La población de estudio abarcó un análisis de los expedientes de 50 pacientes con síndrome HELLP de entre 16 y 49 años de edad, con un promedio de 25 años. Las edades gestacionales iban de 19,3 a 41,4 semanas de gestación. El promedio de las gestaciones fue de 2, con un máximo de 6 y un mínimo de 1 gesta. En cuanto al índice de masa corporal, el menor fue de 20,68 y el máximo de 46,38. La mayoría de las mujeres no presentaban comorbilidad, pero estaban presentes otras enfermedades como diabetes gestacional, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión arterial sistémica.

Dentro de la muestra se obtuvieron 32 frotis de sangre con criterios de normalidad, mientras que los 18 restantes presentaban alguna anormalidad (Fig. 2).

La hemorragia obstétrica solo estuvo presente en cinco pacientes, de las cuales a tres se les realizó histerectomía, mientras que en dos fue sin realizar histerectomía. Las 45 pacientes restantes no presentaron hemorragia obstétrica.

Se realizaron múltiples regresiones lineales, representadas en las tablas 2 a 6. Las variables clínicas fueron tratadas como se describe en el apartado de Método, permitiendo establecer la relación entre los valores laboratoriales fuera de rango y un frotis de sangre periférica alterado. Entre los hallazgos es posible establecer la relación de las alteraciones en el frotis de sangre con los valores alterados de hemoglobina a las 24 horas del ingreso ($p = 0,014$). Otros valores de hemoglobina tomados al ingreso de la paciente y a las 48 horas de su ingreso no obtuvieron un valor significativo. Se encontró significancia al analizar el hematocrito a las 24 y 48 horas posterior al ingreso de la paciente, con $p = 0,036$ y $p = 0,010$, respectivamente. El valor del hematocrito al ingreso no tuvo significancia ($p = 0,268$). Un frotis sanguíneo alterado puede adelantarse a la disminución de plaquetas observable a las 48 horas del ingreso de la paciente ($p = 0,007$); los valores alterados de plaquetas, tanto al ingreso como a las 24 horas, no se vieron relacionados. En cuanto a la regresión lineal con los datos de las enzimas hepáticas, así como las bilirrubinas y el ácido úrico, no mostraron tener significancia respecto al resultado del frotis de sangre. Finalmente, los valores iniciales de DHL muestran tener relación, con $p = 0,007$; sin embargo, los valores a las 24 y 48 horas no tuvieron un valor p significativo.

Al realizar el análisis del resultado del frotis de sangre periférica respecto al desenlace que tuvo la paciente, no hubo un resultado significativo ($p = 0,630$).

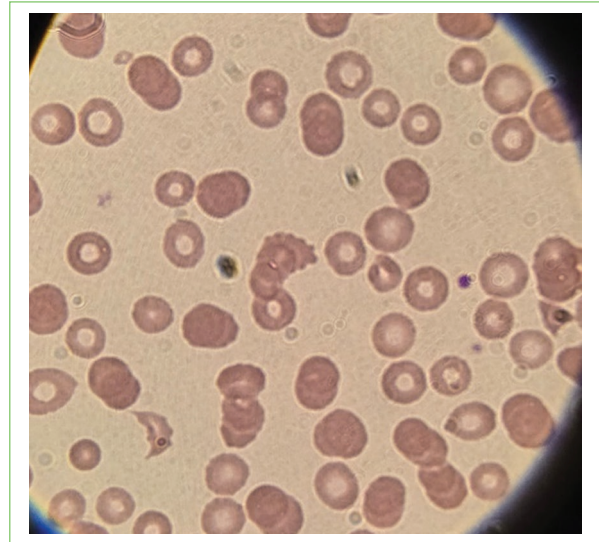


Figura 2. Frotis de sangre periférica de una paciente del estudio.

Tabla 2. Estadística descriptiva de las pacientes con síndrome HELLP (n = 50)

Variable	Promedio	DE	Mínimo	Máximo
Edad, años	25,9	6,9524	16	49
Semanas de gestación	33,96	4,5761	19,3	41,4
Gestas	2,1	1,3739	1	6
IMC	28,7888	5,6989	20,68	46,38

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Comorbilidad de las pacientes de la muestra (n = 50)

Comorbilidad	n	%
Diabetes gestacional	3	6,00
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	2	4,00
Hipertensión arterial	6	12,00
No aplica	32	64,00
Otras	7	14,00

En cuanto a la tendencia del resultado del frotis respecto a diferentes parámetros laboratoriales, en la figura 1 se observa que conforme aumenta el valor de DHL, hasta un punto de corte de 2500 mg/dl, la tendencia es a presentar un frotis sanguíneo anormal;

Tabla 4. Vía de desembarazo

Vía de desembarazo	n	%
Cesárea	43	86.00
Parto	7	14.00

Tabla 5. Resultado del frotis de sangre periférica

Resultado	n	%
Anormal	18	36%
Normal	32	64%

puede apoyarse de un laboratorio en caso de no contar con análisis de frotis sanguíneo. En la **figura 3** se ve que con niveles bajos de hematocrito se presenta una anomalía en el frotis de sangre periférica, mientras que conforme aumenta el valor del hematocrito el resultado del frotis tiende a la normalidad, con una tendencia más notoria en comparación con los resultados de DHL.

En la **figura 4** se observa una tendencia parecida a la observada con el hematocrito, sin ser tan evidente: unos niveles bajos de hemoglobina muestran una tendencia a presentar un resultado de frotis anormal.

Finalmente, en la **figura 5** se ve una tendencia en forma de U, en la cual los valores bajos o altos de plaquetas corresponden a frotis que tendían a ser anormales, mientras que los valores de plaquetas dentro de parámetros tendían a la normalidad en el frotis de sangre periférica.

Discusión

En este estudio se exploró la relación entre los hallazgos del frotis de sangre periférica y las características clínicas y de laboratorio en pacientes con síndrome HELLP, con el objetivo de identificar patrones que puedan tener valor diagnóstico y pronóstico en esta patología. Nuestros resultados demuestran asociaciones significativas entre las alteraciones hematológicas y los resultados del frotis de sangre periférica, lo que subraya su relevancia como una herramienta clínica en el manejo de las pacientes con síndrome HELLP.

Un dato relevante de este estudio fue la asociación significativa observada entre los valores de hemoglobina a las 24 horas y un frotis de sangre alterado

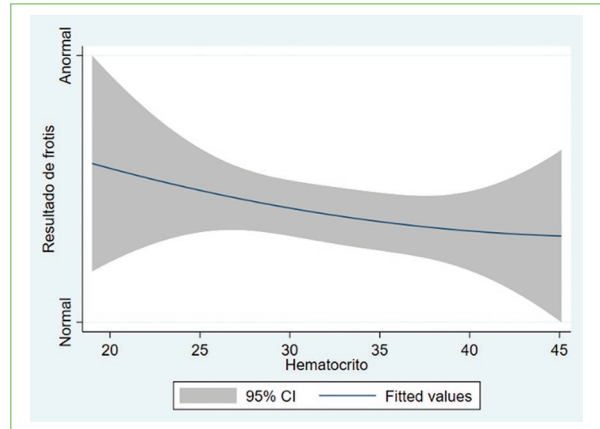


Figura 3. Tendencia del resultado del frotis sanguíneo de acuerdo con los valores del hematocrito.

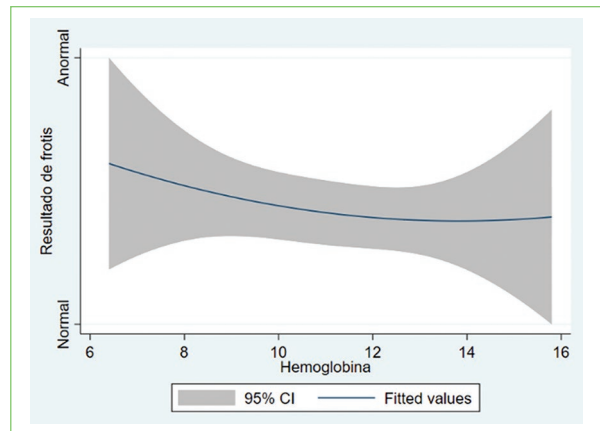


Figura 4. Tendencia del resultado del frotis sanguíneo de acuerdo con los valores de la hemoglobina.

($p = 0,014$). Esto es concordante con la literatura, que destaca la presencia de anemia hemolítica microangiopática en pacientes con síndrome HELLP, siendo la hemólisis un componente central de la enfermedad. Se ha demostrado que la fragmentación de eritrocitos es un marcador temprano de daño endotelial y hemólisis en estas pacientes¹³. El hecho de que los valores de hemoglobina al ingreso y a las 48 horas no mostraran significancia sugiere que las alteraciones hematológicas se vuelven más evidentes con el tiempo, lo que refuerza la necesidad de un monitoreo continuo en las primeras 24 horas tras el ingreso.

En cuanto a los cambios que observamos en el hematocrito a las 24 y 48 horas, con valores de $p = 0,036$ y $p = 0,010$, respectivamente, concuerdan con investigaciones previas que señalaron que la

Tabla 6. Regresiones lineales del resultado del frotis sanguíneo con las variables correspondientes

Variable	Coficiente	DE	IC 95%	p	Significancia
Hemoglobina a las 24 h	0,1538	0,0605	0,0321-0,2755	0,014	Sí
Hematocrito a las 24 h	0,1250	0,0578	0,0086-0,2413	0,036	Sí
Hematocrito a las 48 h	0,1666	0,0617	0,0426-0,2907	0,010	Sí
Plaquetas a las 48 h	0,3120	0,1102	0,0903-0,5337	0,007	Sí
DHL al ingreso	0,3120	0,1102	0,0903-0,5337	0,007	Sí

DE: desviación estándar; DHL: deshidrogenasa láctica; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

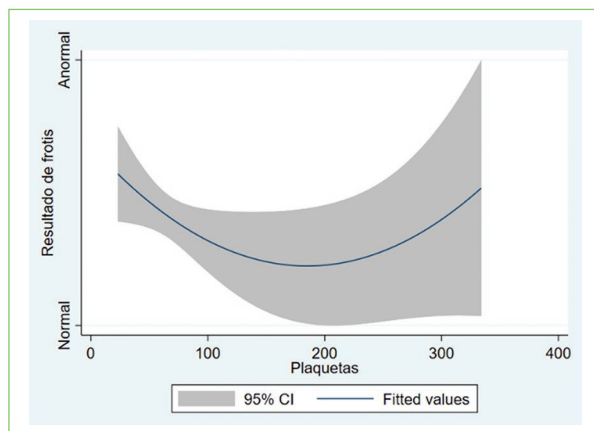


Figura 5. Tendencia del resultado de frotis sanguíneo de acuerdo con los valores de las plaquetas.

disminución progresiva del hematocrito es un indicador de hemólisis activa. La relación entre niveles bajos de hematocrito y valores elevados de DHL es un indicador clave de hemólisis, un proceso en el que los glóbulos rojos son destruidos más rápidamente de lo que pueden ser reemplazados¹³. La DHL es una enzima que se libera en el torrente sanguíneo cuando los tejidos, incluidos los glóbulos rojos, se dañan o destruyen. En el contexto del síndrome HELLP, esta destrucción de eritrocitos es parte del proceso de hemólisis microangiopática, en el que los vasos sanguíneos pequeños están dañados, lo que lleva a la ruptura de los glóbulos rojos al pasar a través de ellos. A medida que los glóbulos rojos se destruyen, el hematocrito disminuye, lo que indica una menor concentración de células sanguíneas en el volumen total de sangre. La correlación entre hematocrito bajo y DHL elevada ha sido descrita en diversos estudios como un marcador de gravedad de la hemólisis y, por ende, del daño endotelial y el estrés oxidativo que caracterizan a esta patología. Esta relación sugiere que la DHL elevada no es solo una

consecuencia pasiva de la hemólisis, sino también un posible indicador de la extensión del daño tisular y la progresión del síndrome, lo que la convierte en un parámetro relevante para el pronóstico clínico y la evaluación del estado de las pacientes.

La trombocitopenia se utiliza como uno de los predictores más importantes de desenlaces adversos en las pacientes con síndrome HELLP. La alteración en el frotis, particularmente la disminución en el recuento plaquetario, podría indicar una respuesta adaptativa o una disfunción progresiva del sistema hematológico, siendo este un reflejo de la coagulación intravascular diseminada, que es común en estas pacientes y podría orientar hacia una posible transición a un estado clínico más comprometido a medida que la disfunción hematológica se intensifica. Sin embargo, a pesar de que en nuestra muestra de estudio no se encontró significancia entre el frotis de sangre alterado y la disminución de plaquetas a las 48 horas ($p = 0,007$), no se debe descartar el llevar un seguimiento constante del conteo plaquetario como indicador pronóstico.

En cuanto a los valores de enzimas hepáticas, bilirrubinas y ácido úrico, no se encontraron asociaciones significativas.

El resultado del frotis de sangre periférica y los niveles de DHL al ingreso mostraron una correlación ($p = 0,007$), sugiriendo que un valor elevado de DHL al ingreso puede ser un marcador precoz de deterioro clínico, lo que se observa en su correlación con la anemia y el recuento plaquetario disminuido. El aumento de DHL es un indicador de destrucción celular, así como también refleja un proceso inflamatorio sistémico que exacerba la disfunción multiorgánica, y se ha observado que unos niveles elevados de esta enzima se correlacionan con una mayor gravedad del síndrome HELLP y un peor pronóstico¹⁴. Las tendencias observadas en nuestras gráficas refuerzan esta relación, destacando la utilidad de la DHL como un

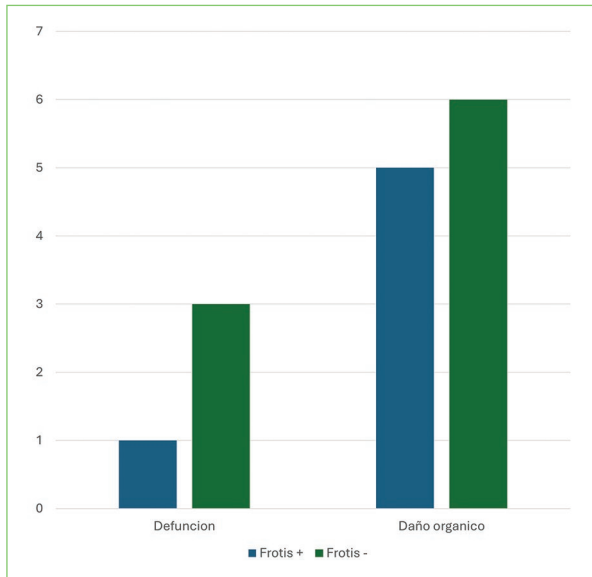


Figura 6. Se analizaron 50 frotis de sangre periférica, de los cuales 18 resultaron anormales (36%) y 32 normales (64%). Cinco pacientes que contaban con frotis de sangre periférica alterado mostraron daño orgánico y hubo una defunción. De las pacientes con frotis de sangre periférica normal, seis presentaron daño orgánico probablemente por otras causas y tres fallecieron.

marcador sensible de hemólisis en pacientes con esta patología.

A pesar de las alteraciones hematológicas observadas, el análisis estadístico no reveló una relación significativa entre el resultado del frotis sanguíneo periférico y el desenlace clínico final de las pacientes ($p = 0,630$). Esto concuerda con algunos estudios previos que sugieren que, si bien las alteraciones en el frotis de sangre pueden servir como indicadores tempranos de complicaciones hematológicas, no son necesariamente predictivas de la evolución clínica global¹⁵. Aunque el frotis de sangre periférica es una herramienta útil para la identificación de complicaciones iniciales, su capacidad para predecir los desenlaces de todas las pacientes con síndrome HELLP puede ser limitada y debe ser complementada con otros marcadores clínicos y de laboratorio (Fig. 6).

Como fortalezas, este estudio destaca la utilidad del frotis de sangre periférica para detectar hemólisis y trombocitopenia tempranas en el síndrome HELLP, proporcionando una evaluación integral mediante parámetros clínicos y de laboratorio. Entre sus debilidades, cabe señalar que el frotis no predijo los desenlaces clínicos generales, la muestra fue pequeña y la interpretación del frotis depende de la habilidad del

personal, lo que puede introducir sesgos, y además no se realizó un seguimiento a largo plazo.

Conclusiones

Nuestra investigación refuerza la utilidad del frotis de sangre periférica como herramienta clave para detectar alteraciones hematológicas tempranas, especialmente hemólisis y trombocitopenia, en pacientes con síndrome HELLP. Aunque su capacidad pronóstica global es limitada, su habilidad para identificar complicaciones hematológicas tempranas lo convierte en un componente esencial del monitoreo durante las primeras 48 horas de hospitalización.

Además, destacamos la necesidad de un enfoque integral en el manejo del síndrome HELLP, combinando el frotis de sangre con otros marcadores clínicos y de laboratorio, como las enzimas hepáticas, la DHL y el estado de coagulación. Este enfoque multidimensional permite una evaluación más completa del estado clínico y una toma de decisiones terapéuticas más informada, mejorando el pronóstico de las pacientes.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Petca A, Miron BC, Pacu I, Dumitrașcu MC, Mehedințu C, Șandru F, et al. HELLP syndrome — holistic insight into pathophysiology. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 2022;58:326. doi: 10.3390/medicina58020326.

2. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33:331-7. doi: 10.3109/01443615.2013.775231.
3. Arigita Lastra M, Martínez Fernández GS. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico. *Hipertensión y Riesgo Vascular.* 2020;37:147-51. doi: 10.1016/j.hipert.2020.07.002.
4. Bracamonte-Peniche J, López-Bolio V, Mendicuti-Carrillo M, Ponce-Puerto JM, Sanabrais-López MJ, Méndez-Domínguez N. Características clínicas y fisiológicas del síndrome de Hellp. *Rev Biomed.* 2018;29:33-41. doi: 10.32776/revbiomed.v29i2.612.
5. Duarte-Mote J, Espinosa-López RF, Romero-Figueroa S, Lee Eng-Castro VE, Verduzco-Pineda J, Calvo-Colindres J, et al. Microangiopatía en la preeclampsia: utilidad del frotis de sangre periférica. *Rev Mex Inst Mex Seg Soc.* 2012;50:511-6.
6. Gardikioti A, Venou TM, Gavriilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, et al. Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3851. doi: 10.3390/ijms23073851.
7. Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DR, Brandão AH, Cabral AC. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;451:117-20. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.024.
8. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and management of HELLP syndrome complicated by liver hematoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60:190-7. doi: 10.1097/GRF.0000000000000253.
9. Torrez Morales F, Morales Céspedes LS. Esquistocitos en frotis de sangre periférica como predictor de morbilidad en preeclampsia. *Gaceta Médica Boliviana.* 2017;40:6-9.
10. Topete EGB, Garduño JCB, De León Ponce MD, Esquivel FA, Vega CGB. Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir.* 2000;68:159-63.
11. Gabor M, Drab M, Holoman K. Postpartum corticosteroids in HELLP syndrome — standard to prompt recovery. *Bratislavské Lekárske Listy.* 2016;117:418-24. doi: 10.4149/bll_2016_082.
12. Cavaignac-Vitalis M, Vidal F, Simon-Toulza C, Boulot P, Guerby P, Chantalat E, et al. Conservative versus active management in HELLP syndrome: results from a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:1769-75. doi: 10.1080/14767058.2017.1416604.
13. Ferreira ML, Zugaib M. HELLP syndrome: a review of the pathophysiology and treatment. *Einstein (São Paulo).* 2017;15:126-31.
14. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004;31:807-33. doi: 10.1016/j.clp.2004.06.008.
15. Terry Leonard NR, Mendoza Hernández CA. Valor del frotis de sangre periférica como orientación diagnóstica en las anemias hemolíticas. *MediSur.* 2019;17:706-18. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180061640012>

Telemedicina en ginecología y obstetricia: la experiencia del Living Lab

Telemedicine in gynecology and obstetrics: the Living Lab experience

M. Ángeles Daza-Cabrera¹, Luisa F. Flórez-García², Carolina Álvarez-Mesa³ y Jenniffer Puerta-Suárez^{4*}

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia; ²Coordinación Médica y Académica Telesalud, Coordinación de Programa Pacientes Crónicos, Hospital Digital LivingLab, Telesalud, Facultad de Medicina; ³Jefatura del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina; ⁴Grupo Reproducción, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La telesalud es el conjunto de actividades relacionadas con la salud que se llevan a cabo a distancia con la ayuda de las tecnologías de la información y la comunicación; en Colombia está regulada por la Ley 1419 de 2010 y la Resolución 2654 de 2019, e incluye diferentes modalidades como la telemedicina, la teleorientación, el teleapoyo y la teleeducación en salud. **Objetivo:** Describir el servicio de obstetricia y ginecología realizado por el Hospital Digital Living Lab y las características sociodemográficas de las usuarias en el departamento de Antioquia durante el año 2023. **Método:** Estudio descriptivo retrospectivo del funcionamiento del Living Lab enfocado desde el subprograma de ginecología y obstetricia. **Resultados:** El servicio cuenta actualmente con 26.500 pacientes; sin embargo, durante el año 2023 se logró gestionar la atención de 42.357 gestantes, 1618 atenciones por telemedicina, se aplicaron 99.064 escalas de riesgo obstétrico y 18.196 trámites administrativos. **Conclusiones:** La implementación de la telemedicina en el servicio de ginecología y obstetricia no solo mejora la accesibilidad a los servicios de salud, sino que también optimiza los costos y los recursos, a la vez que ofrece numerosas ventajas para pacientes que residen en áreas rurales con escasa conectividad y dificultades para acceder a atención especializada.

Palabras clave: Telemedicina. Ginecología. Obstetricia. Teleorientación.

Abstract

Introduction: Telehealth is the set of health-related activities carried out remotely with the help of information and communication technologies. In Colombia, it is regulated by Law 1419 of 2010 and Resolution 2654 of 2019. This term includes different modalities such as telemedicine, tele-counseling, tele-support, and tele-education in health. **Objective:** To describe the obstetrics and gynecology service provided by the Hospital Digital Living Lab and its users' sociodemographic characteristics in the Antioquia department during 2023. **Method:** A retrospective descriptive study of the Living Lab's operations, focusing on its gynecology and obstetrics program. **Results:** The service currently has 26,500 patients; however, during 2023, 42,357 pregnant women were treated, 1,618 consultations were performed via telemedicine, 99,064 obstetric risk assessments were performed, and 18,196 administrative procedures were completed. **Conclusions:** Implementing telemedicine in the gynecology and obstetrics service not only improves accessibility to health services but also optimizes costs and resources, offering multiple advantages for patients residing in rural areas with poor connectivity and difficulties accessing specialized care.

Keywords: Telemedicine. Gynecology. Obstetrics. Telecounseling.

*Correspondencia:

Jenniffer Puerta-Suárez
E-mail: jenniffer.puerta@udea.edu.co
0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-03-2025
Fecha de aceptación: 26-06-2025
DOI: 10.24875/RECHOG.25000027

Disponible en internet: 20-05-2026
Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):357-361
www.rechog.com

Introducción

La salud digital se define, según la Organización Mundial de la Salud, como el uso rentable y seguro de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) en apoyo de la salud y los campos relacionados, incluidos los servicios de atención médica, la vigilancia, la literatura y la educación, el conocimiento y la investigación en salud¹. La telesalud es el conjunto de actividades relacionadas con la salud que se llevan a cabo a distancia con la ayuda de las TIC, en Colombia está regulada por la Ley 1419 de 2010 y la Resolución 2654 de 2019, e incluye diferentes modalidades como la telemedicina, la teleorientación, el teleapoyo y la teleducación en salud^{2,3}.

La telemedicina se refiere a la prestación de servicios clínicos de forma remota y apoyada en el uso de las tecnologías de la comunicación, lo que incluye algunas intervenciones en salud como son el diagnóstico, el seguimiento y la educación. Su principal característica es que debe cumplir con los objetivos de la atención en salud de forma similar a lo que se realiza en la atención presencial, solo que apoyados en la transmisión de voz, datos, imágenes e información de forma digital, por lo que facilita la prestación de servicios de salud sin requerir la presencia física del paciente y del profesional de la salud en un mismo lugar⁴. En términos prácticos, la principal cualidad de la telemedicina es que mejora la oportunidad en la prestación de los servicios de salud en áreas geográficas de difícil acceso y reduce el tiempo y los costos asociados al desplazamiento de los pacientes, por lo que su objetivo fundamental es proporcionar atención médica de manera rápida, eficiente y económica, eliminando las barreras de distancia y tiempo.

Se estima que la telemedicina puede generar un ahorro al sistema de salud de hasta 4 millones de dólares anuales en los Estados Unidos de América, lo que demuestra su impacto positivo en la optimización de recursos y la reducción de costos^{4,5}. Desde el primer caso documentado de telemedicina en 1877, cuando se utilizó una llamada telefónica para brindar asistencia médica y posteriormente en 1927 cuando se llevó a cabo la primera consulta mediante videollamada, la asistencia tecnológica ha marcado un hito en la evolución de esta modalidad de atención. Aunque inicialmente los programas de telemedicina fueron implementados para ofrecer atención médica a personas que residen en áreas rurales con acceso limitado a servicios de salud, su uso se ha expandido y ha permitido también la atención de pacientes que

requieren cuidados especializados en zonas urbanas y rurales^{5,6}. Por último, la pandemia de COVID-19 y la creciente demanda de servicios de salud potenció la utilidad de la telemedicina, e incluso la pandemia aceleró el desarrollo y la implementación de diversos modelos de atención virtual, consolidando este campo de la atención en salud como una herramienta clave para garantizar el acceso oportuno y eficiente a la atención médica⁴.

De otro lado, Colombia es un país con más de 50 millones de habitantes distribuidos en seis regiones geográficas, cuya topografía compleja dificulta la conexión entre las diferentes zonas, asociado además a la desigualdad en la prestación del servicio de salud, situación que se ve agravada por el conflicto armado que ha generado millones de víctimas de desplazamiento. Adicionalmente, es un país que presenta una gran desigualdad económica, con cerca del 40% de la población viviendo en condiciones de pobreza y en torno a un 15% en pobreza extrema, razones por las cuales la aplicación de la telemedicina es una opción atractiva para la resolución de algunas limitaciones asociadas a la atención en salud. En 2006, en el país se desarrolló una normativa que habilitó la prestación de servicios de telemedicina, pero fue en 2010 cuando se estableció la Ley 1419, la cual avala y regula este servicio. Desde entonces, diversas regiones del país han implementado programas de telemedicina, entre los que destaca el programa de telesalud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia⁷, que ha desarrollado múltiples proyectos de telesalud en alianza con la Secretaría de Salud de Medellín, la segunda ciudad en importancia en el país, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de la población y optimizar los tiempos de atención médica. En el Living Lab se gestionan interconsultas en diversas especialidades médicas, como medicina interna, nefrología y psiquiatría, y a partir de la pandemia de COVID-19 el programa extendió su alcance para incluir servicios de ginecología y obstetricia, respondiendo a la creciente necesidad de atención en salud femenina⁸.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo es realizar una descripción del servicio de obstetricia y ginecología realizado por el Hospital Digital Living Lab, así como describir algunas características sociodemográficas y síntomas reportados en el servicio de teleorientación en las gestantes del departamento de Antioquia, Colombia.

Método

Se realizó una descripción narrativa del funcionamiento del Living Lab desde el subprograma enfocado a la población femenina, específicamente desde ginecología y obstetricia, a través de un estudio observacional descriptivo retrospectivo de los registros de llamadas en el servicio de teleorientación. Adicionalmente, se emplea estadística descriptiva para enumerar algunas características sociodemográficas y síntomas reportados por las gestantes de la población atendida en modalidad virtual (teleorientación) a través del Living Lab en 2023.

Resultados

El Hospital Digital Living Lab de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia es una institución en salud donde el Estado, el sector público, la academia, la sociedad civil organizada y los ciudadanos participan activamente en procesos de innovación a través de las TIC como principal medio de desarrollo. Su objetivo fundamental es mejorar las condiciones de salud de las comunidades, en especial de las más vulnerables. En el Living Lab se emplean modalidades de atención tanto sincrónica como asincrónica, lo que ha permitido reducir la afluencia de pacientes en los servicios de urgencias y optimizar la asignación de citas prioritarias, principalmente para dos grupos poblacionales con alta demanda de servicios de salud: pacientes con enfermedades crónicas y mujeres embarazadas. Gracias a este modelo, se ha facilitado el seguimiento médico en el hogar, mejorando la continuidad del cuidado de los pacientes en diferentes municipios del país⁷.

Específicamente, la ruta de atención para gestantes es un programa que brinda acompañamiento y seguimiento integral a mujeres embarazadas en todo el país. En la actualidad cuenta con más de 26.500 pacientes y solo durante el año 2023 se logró gestionar la atención por esta modalidad la atención de 42.357 gestantes, 1618 atenciones por telemedicina, aplicación de 99.064 escalas de riesgo obstétrico y 18.196 trámites administrativos. Además, se realizó la descripción de las características sociodemográficas y el tipo de teleorientación de las pacientes atendidas en el Living Lab en el año 2023 (Tabla 1), y se observa que los síntomas reportados por las usuarias pueden ser tratados en su mayoría desde la virtualidad, lo que favorece una atención más ágil y mejora la calidad de vida de las pacientes al evitar desplazamientos.

Tabla 1. Características sociodemográficas y tipo de teleorientación de las gestantes atendidas en el Living Lab en el departamento de Antioquia en 2023

Características	n = 3484	%
Edad (años)		
Menores de 18	69	1,98
Entre 19 y 30	2067	59,33
Entre 31 y 40	1179	33,84
Mayores de 41	163	4,68
Nacionalidad		
Colombiana	1358	38,98
Venezolana	84	2,41
Boliviana	1	0,03
EPS		
Comeva EPS	1	0,03
Nueva EPS	3444	98,85
Salud Total	4	0,11
Savia Salud EPS	2	0,06
No tiene EPS	33	0,95
Régimen		
Contributivo	2025	58,12
Subsidiado	1395	40,04
Especial	1	0,03
PPNA	29	0,83
Otro	34	0,98
Afectación del estado de salud		
Sí	82	2,35
No	3402	97,65
Síntomas al momento de la teleorientación		
Fiebre	6	0,17
Náuseas	14	0,40
Vómitos intensos y repetidos	3	0,09
Brote en la piel o genitales	4	0,11
Dolor pélvico	26	0,75
Convulsiones o pérdida de conocimiento	0	0,00
Dificultad para respirar	1	0,03
Tos	5	0,14
Contracciones uterinas antes de la fecha probable de parto	10	0,29
Disminución marcada o ausencia de movimientos del bebé	4	0,11
Pérdida de líquido o sangre por la vagina	8	0,23
Orina escasa o molestias para orinar	12	0,34
Dolor de cabeza intenso y permanente en los oídos	17	0,49
Zumbidos en los oídos	4	0,11
Ardor o dolor en epigastrio	4	0,11
Visión borrosa con lucecitas	9	0,26
Hinchazón de pies, manos o cara	12	0,34
Somnolencia	3	0,09
Requiere evaluación del riesgo obstétrico	4	0,11
Requiere valoración por médico de Living Lab	116	3,33
Requiere gestión IVE	2	0,06
Intervención psicólogo Living Lab	38	1,09

EPS: entidad promotora de salud; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; PPNA: población pobre no asegurada.

En este proceso se identificaron 339 casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), 2471 casos de sífilis, 1308 casos de diabetes gestacional y 707 casos de hipertensión. Para 2024 se realizaron 40.246 teleorientaciones y 2335 atenciones por telemedicina, y se aplicaron 75.394 escalas de riesgo obstétrico y 25.486 trámites administrativos. Se identificaron 162 casos de VIH, 1766 casos de sífilis, 318 casos de diabetes gestacional y 446 casos de hipertensión, lo que evidencia su impacto en la detección temprana de patologías que pueden afectar la salud materno-fetal. Es un modelo de atención multidisciplinario que involucra técnicos y tecnólogos en salud, profesionales de enfermería, trabajo social, nutrición, psicología, medicina general, habilitación para 13 especialidades médico-quirúrgicas (entre ellas, ginecología y obstetricia), ingenieros de telecomunicaciones y de datos, y comunicadores en salud. Se brinda teleeducación a pacientes sobre el embarazo por medio de videos educativos y a través de mensajes de texto vía correo electrónico o WhatsApp. Adicionalmente, a lo largo del año se realizan *webinars* sobre temas en alto impacto en la gestación.

También se ofrece direccionamiento a urgencias cuando el caso lo amerita, garantizando una respuesta oportuna ante situaciones de alto riesgo. Las gestantes pueden comunicarse con el programa a través de llamadas telefónicas o *chatbots*, en los que se realiza una clasificación del riesgo y se asigna la atención con el profesional pertinente; esta estrategia permite brindar seguimiento prenatal a pacientes tanto de bajo como de alto riesgo obstétrico. Asimismo, se ofrece educación continua sobre el embarazo y, en los casos necesarios, se activa la ruta de atención presencial, asegurando una cobertura integral para las gestantes en Colombia⁷.

Discusión

El Living Lab ha desarrollado un sistema innovador que permite la clasificación de pacientes obstétricas según el nivel de riesgo de su embarazo, distinguiendo entre embarazos de alto y bajo riesgo. Esta categorización facilita la priorización en la atención médica, garantizando que las pacientes con mayor necesidad reciban asistencia de manera oportuna. La plataforma utilizada por Living Lab ha sido diseñada para ser intuitiva y accesible para los profesionales de la salud, permitiéndoles revisar con detenimiento los resultados de los exámenes médicos y establecer una comunicación eficiente con las pacientes. Además, el modelo y el protocolo de atención implementados ofrecen un beneficio

significativo para las gestantes, especialmente para aquellas que residen en zonas rurales con acceso limitado a especialistas. También permite tramitar atenciones de teleorientación cuando las pacientes necesitan ayudas administrativas y no presentan signos y síntomas de alarma en el momento de la atención, tal como demuestra la [tabla 1](#). Muchas de estas pacientes han experimentado largas esperas para recibir atención médica debido a barreras geográficas y socioeconómicas. En numerosos casos, se trata de mujeres con múltiples responsabilidades, incluyendo el cuidado de otros hijos, jornadas laborales de tiempo completo y recursos económicos limitados, lo que dificulta su desplazamiento a un centro de salud especializado. Gracias a este modelo de telemedicina pueden recibir orientación profesional, acceder a órdenes médicas y obtener seguimiento adecuado sin la necesidad de salir de sus hogares, optimizando así su acceso a una atención obstétrica oportuna y de calidad.

Las ventajas asociadas a este modelo de atención en salud de las gestantes permiten un acceso oportuno y eficiente a la atención médica especializada, reduciendo los tiempos de espera para asignación de citas y eliminando las dificultades asociadas al traslado de las gestantes, lo que a su vez disminuye los costos y la ansiedad, con una monitorización constante del embarazo, y garantiza la continuidad en la atención en salud y la detección temprana de posibles complicaciones⁴. Sin embargo, este modelo de atención no es ajeno a las principales barreras en el acceso, como son las tecnológicas, las humanas y las económicas; además, requiere una alta y constante capacitación técnica del personal y aún es evidente que algunos pacientes reportan desconfianza ante los procedimientos realizados por este tipo de modalidad virtual^{9,10}. Aun así, la experiencia de la atención en salud por el hospital digital permite que hasta el 90% de los casos puedan gestionarse desde la virtualidad. Lo anterior, sumado a que los estudios recientes indican un aumento en la aceptación de la atención virtual en las gestantes debido a sus múltiples beneficios, hace que para optimizar su implementación sea fundamental contar con sistemas accesibles, un equipo de trabajo comprometido y una adecuada formación del personal de salud en el uso de estas herramientas⁹.

Conclusiones

Con esta descripción general del programa bien vale la pena resaltar que la implementación de la telesalud en la gestación parece tener muchos beneficios para la

salud de la madre y su hijo. No solo mejora la accesibilidad a los servicios de salud, sino que también optimiza los costos y los recursos, ofrece múltiples ventajas para pacientes que residen en áreas rurales con escasa conectividad y dificultades para acceder a atención especializada, se convierte en un pilar fundamental para la atención médica en la era digital y representa una solución innovadora y oportuna a diversos problemas de salud pública, incluyendo la salud sexual, reproductiva y materna. No obstante, muchos son los retos que debe superar la aplicación de la salud en la gestación para continuar generando un impacto positivo en las personas usuarias y lograr una mayor integración en el sector salud y un mayor compromiso de los profesionales, así como la expansión y el fortalecimiento de estos programas en el ámbito nacional y que esta experiencia de atención virtual en salud pueda servir de modelo para poblaciones similares a la colombiana.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital Digital Living Lab de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y a sus usuarios.

Financiamiento

Este estudio no recibió financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/252529>.
2. Función Pública - Gestor Normativo. Ley 1419 de 2010. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=40937>.
3. Ministerio de Protección Social. Resolución 2654 de 2019. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/compilacion/docs/resolucion_minsaludps_2654_2019.htm.
4. Yoldemir T. Telemedicine and women's health. Taylor & Francis; 2022. p. 425-6.
5. Toaff MC, Grimes CL. Telemedicine in urogynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48:487-99.
6. Clark PA, Capuzzi K, Harrison J. Telemedicine: medical, legal and ethical perspectives. *Med Sci Monit.* 2010;16:RA261-72.
7. Chavarria TMC, Valencia JFM. Telesalud en Colombia: caso Hospital Digital-LivingLab Universidad de Antioquia. *Latin American Journal of Telehealth.* 2023;10(2).
8. Hoyos BL. Mejores prácticas en telesalud de Colombia. *Latin American Journal of Telehealth.* 2017;4(2).
9. Hofmann G, Hampanda K, Harrison MS, Fasano M, Nacht A, Yeoman M. Virtual prenatal and postpartum care acceptability among maternity care providers. *Matern Child Health J.* 2022;26:1401-8.
10. Moquillaza-Alcántara VH. Telesalud y embarazo: evidencia reportada durante la pandemia. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal.* 2021;6:1-6.

Aleteo auricular fetal: reporte de caso y revisión de la literatura

Fetal atrial flutter: case report and review of the literature

Mauricio Valencia-García, Jhojan S. Herrera-Vargas*, José R. Lambertino-Montaño
y Alfredo Hernández-Ruiz

Unidad de Medicina Maternofetal; Grupo de Investigación GICSO. Clínica Somer, Rionegro, Colombia

Resumen

La taquicardia fetal afecta al 0,5-1% de los embarazos y puede asociarse con anomalías estructurales e hidrops fetal, aumentando el riesgo de parto prematuro y mortalidad. Este artículo presenta el caso de una gestante con diagnóstico prenatal de aleteo auricular fetal y una revisión de la literatura sobre su tratamiento durante la gestación. Paciente de 31 años, G1P0V0, de 28 semanas, con taquicardia fetal detectada por ecografía, que ingresó a la unidad de ginecología y obstétrica. Tras diagnóstico de aleteo auricular fetal, se inició tratamiento con digoxina. Evolucionó favorablemente y fue dada de alta tras control adecuado del ritmo fetal. El parto fue espontáneo y el neonato, sin complicaciones cardíacas, fue dado de alta tras seguimiento pediátrico. Se realiza una revisión de la literatura en bases de datos como PubMed, ScienceDirect y guías clínicas disponibles, con el fin de resumir los hallazgos sobre diagnóstico y tratamiento. Se encontraron 59 artículos, de los cuales 17 cumplieron los criterios de inclusión. Se reportó el tratamiento de 103 fetos con aleteo auricular fetal sin hidrops. El 45% recibió digoxina como monoterapia y el 22% sotalol. La respuesta exitosa fue del 62% para digoxina y 66% para sotalol. El aleteo auricular fetal es una patología poco frecuente. La literatura revisada sugiere que el tratamiento utilizado con mayor frecuencia es la digoxina, seguida del sotalol, con porcentajes de respuesta que oscilan alrededor del 45-100% en monoterapia o tratamiento múltiple.

Palabras clave: Aleteo atrial. Taquicardia supraventricular. Feto. Intercambio materno-fetal. Tratamiento.

Abstract

Fetal tachycardia affects 0.5-1% of pregnancies and can be associated with structural anomalies and fetal hydrops, increasing the risk of preterm birth and mortality. This article presents the case of a pregnant woman with a prenatal diagnosis of fetal atrial flutter and a review of the literature on its treatment during pregnancy. A 31-year-old patient, G1P0V0, at 28 weeks of gestation with fetal tachycardia detected via ultrasound, was admitted to the gynecology and obstetrics unit. After a diagnosis of fetal atrial flutter, treatment with digoxin was initiated. She progressed favorably and was discharged after proper control of fetal rhythm. The delivery was spontaneous, and the newborn, without cardiac complications, was discharged following pediatric follow-up. A literature review was conducted in databases such as PubMed, ScienceDirect, and available clinical guidelines to summarize the findings on diagnosis and treatment. Fifty-nine articles were found, of which 17 met the inclusion criteria. Treatment was reported for 103 fetuses with fetal atrial flutter without hydrops. Forty-five percent received digoxin as monotherapy, and 22% received sotalol. The successful response rate was 62% for digoxin and 66% for sotalol. Fetal atrial flutter is an uncommon pathology. The reviewed literature suggests that the most frequently used treatment is digoxin, followed by sotalol, with response rates ranging from 45-100% in either monotherapy or combination therapy.

Keywords: Atrial flutter. Supraventricular tachycardia. Fetus. Maternal-Fetal exchange. Treatment.

*Correspondencia:

Jhojan S. Herrera-Vargas
E-mail: jherrerav@clnicasomer.com

Fecha de recepción: 31-01-2025

Fecha de aceptación: 11-04-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.25000015

Disponible en internet: 20-05-2026

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):362-369

www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La taquicardia fetal se define como una frecuencia cardíaca fetal superior a 180 latidos por minuto (lpm)^{1,2}. Sin embargo, valores entre 160 y 180 lpm pueden considerarse fisiológicos en respuesta a movimientos fetales³. Se estima que esta condición afecta entre el 0,5 y el 1% de los embarazos^{3,4} y está asociada a anomalías estructurales en el 2-5% de los casos³, así como a hidrops fetal en un 7-40%⁵. Su presencia aumenta el riesgo de parto prematuro y mortalidad perinatal, con tasas que oscilan entre el 8 y el 14%^{6,7}.

Se detecta con mayor frecuencia entre las semanas 28 y 32 de gestación. La sospecha diagnóstica inicial se plantea mediante la auscultación fetal intermitente y se confirma mediante ecografía⁸. La confirmación diagnóstica se complementa con herramientas como el electrocardiograma fetal transmaterno, el Doppler tisular y la magnetocardiografía fetal, que son especialmente valiosas^{6,9-11}. No obstante, la ecocardiografía es el método de elección, ya que permite evaluar la estructura cardíaca, las repercusiones hemodinámicas y posibles anomalías asociadas^{2,9}. En particular, el ecocardiograma en modo M facilita la clasificación de la taquicardia fetal según la actividad auricular y ventricular^{2,6}.

El aleteo auricular es el segundo tipo más frecuente de taquicardia fetal, representa el 30% de los casos¹², está relacionado con la inmadurez del tejido auricular y el aumento de la presión en la aurícula derecha¹³, y se caracteriza por una disociación auriculoventricular 2:1 en el 83% de los eventos⁸. Su clasificación depende del tiempo de presentación durante una ecografía de aproximadamente 45 minutos, siendo sostenido si ocurre en más del 50% de la evaluación e intermitente si es menor^{14,15}. En la [tabla 1](#) se presentan los principales tipos de taquiarritmia fetal, incluyendo su prevalencia, frecuencia en la población, características diferenciales y las principales causas asociadas.

El aleteo auricular sostenido y una frecuencia ventricular > 220 lpm aumentan el riesgo de complicaciones, debido a la reducción del llenado ventricular diastólico y disfunción por alteración de la relación presión/volumen³. Esto incrementa las presiones intracavitarias, provocando congestión sistémica e hidrops fetal, lo cual ocurre en 30-45% de los casos, con una mortalidad fetal del 8-8,9%^{8,14,16,17}.

El tratamiento del aleteo auricular depende de la edad gestacional, hidrops y malformaciones asociadas. En casos sin hidrops, se consideran varias opciones terapéuticas:

- Digoxina. Antiarrítmico clase II_d que inhibe la bomba Na/K ATPasa, aumentando el calcio intracelular.

La dosis de carga es 1 mg vía oral o intravenosa (VO/IV) en dosis divididas y mantenimiento de 0,25 mg VO dos veces al día. Puede causar toxicidad con bradicardia, bloqueos auriculoventriculares (AV) y efectos visuales¹⁸.

- Sotalol. Betabloqueador clase III_a que prolonga el periodo refractario auricular y AV. Dosis inicial de 80-160 mg VO dos veces al día, con máximo de 480 mg/día. Puede inducir bradicardia y *torsades de Pointes*¹⁹.
- Flecainida. Antiarrítmico clase Ic que bloquea los canales de sodio, retrasando la conducción. Se usa en dosis de 100 mg VO tres veces al día, con un máximo de 450 mg/día. Contraindicado en cardiopatía isquémica²⁰.
- Adenosina. Antiarrítmico clase II_e que bloquea la conducción AV, administrado en el cordón umbilical para diagnóstico³.
- Amiodarona. Antiarrítmico clase III_a con efecto sobre canales de sodio, potasio y calcio. Su uso en gestantes se asocia a hipotiroidismo fetal en el 9% de los casos^{21,22}.

No existe consenso claro sobre el tratamiento óptimo debido a la baja incidencia de esta patología^{23,24}. Este artículo presenta el caso de una gestante con diagnóstico prenatal de aleteo auricular sin hidrops y revisa la literatura sobre su manejo durante la gestación.

Presentación del caso

Paciente de 31 años, en su primer embarazo, que ingresó al servicio de urgencias con una gestación de 28 semanas tras una ecografía de control del segundo trimestre en la que se detectó taquicardia fetal sin relación con actividad uterina.

Al ingreso, se documentaron signos vitales dentro de los rangos normales, sin evidencia de contracciones uterinas. La exploración física reveló una altura uterina de 24 cm, situación longitudinal y presentación cefálica. La frecuencia cardíaca fetal (FCF) se encontraba en 237 lpm según Doppler fetal, sin otras alteraciones. Se realizó una ecocardiografía fetal, evidenciando un leve derrame pericárdico y un aleteo auricular sostenido con una relación de contracción auricular y ventricular de 2:1 (396 lpm auriculares y 254 lpm ventriculares), sin signos de hidrops fetal ([Figs. 1 y 2](#)).

Ante estos hallazgos, el servicio de medicina materno-fetal indicó tratamiento con digoxina IV a la madre (0,2 mg cada 8 horas) para su paso transplacentario. La paciente fue trasladada a cuidados intermedios para monitoreo materno y fetal. Tras 48 horas, se realizó un

Tabla 1. Tipos de taquiarritmias fetales

Tipo de arritmia	Frecuencia	Características	Causas
Taquicardia sinusal	-	Similares al ritmo sinusal con conducción AV 1:1, pero más rápidos (180-200 lpm)	Fiebre materna, infección intrauterina, compromiso fetal o hipertiroidismo materno/fetal
Taquicardia por reentrada auriculoventricular	2/3 de las taquiarritmias 1-5% arritmias fetales	Se presenta entre las 24-32 semanas, con relación A: V 1:1 y FCF de 220-260 lpm	Generación de vías accesorias
Flutter auricular	Representa el 25-30% de las taquiarritmias y ocurre en 1 de cada 4,000-10,000 gestaciones	Frecuencia auricular de 400-600 lpm con bloqueo AV variable (2:1, 3:1, 4:1) y una frecuencia ventricular de 200-300 lpm. Puede asociarse con miocarditis, cardiopatías estructurales e isoinmunización	Vías accesorias de reentrada intraauricular, y para que ocurra es necesario que la aurícula alcance un tamaño crítico
Fibrilación auricular	Rara en el feto	Frecuencias de contracción auricular de 700 lpm con contracción ventricular irregular, en general inferior a 200 lpm	-
Taquicardia ventricular	Es infrecuente en el feto, representa entre el 3 y el 5% de los casos de taquicardia sostenida	Ritmos rápidos de 200 lpm con disociación completa entre la contracción auricular y ventricular, predominando los latidos ventriculares	Foco ventricular ectópico, que puede ser causado por isquemia o un proceso inflamatorio del miocardio
Taquicardia ectópica de la unión	Rara en el feto	Presencia de anticuerpos SSA/Ro y bloqueo AV con frecuencia cardíaca entre 160-210 lpm no sostenida	Síndromes inflamatorios

AV: auriculoventricular; FCF: frecuencia cardíaca fetal.
Adaptada de Wacker-Gussmann et al.⁶



Figura 1. A: ecocardiograma del caso clínico que muestra derrame pericárdico. B: Doppler espectral durante un episodio de flutter.

control de digoxinemia con un nivel infraterapéutico (0,52 ng/ml), por lo que la dosis se aumentó a 0,4 mg cada 8 horas. En el quinto día de tratamiento, la digoxinemia alcanzó niveles terapéuticos (1,98 ng/ml), lográndose el control del ritmo fetal.

Luego de una semana con digoxina IV y frecuencia cardíaca fetal dentro de rangos normales (120-160 lpm) se inició el cambio a terapia oral (0,2 mg cada 8 horas). Sin embargo, durante la transición se detectó un nuevo episodio de taquiarritmia fetal de corta duración (236 lpm). Por esta razón, se decidió prolongar la vigilancia hospitalaria durante 7 días adicionales.

Durante este tiempo, la paciente evolucionó favorablemente, sin signos de intoxicación por digoxina ni alteraciones electrocardiográficas. Se le dio de alta con seguimiento mensual por el servicio de medicina materno-fetal, controlando digoxinemia y ecocardiografía fetal.

A las 38 semanas de gestación, la paciente reingresó a la clínica por trabajo de parto. Se documentó una dilatación de 7 cm y fue trasladada a la unidad materno-infantil. Posteriormente, tuvo un parto vaginal espontáneo de un neonato masculino de 3.010 g y 49 cm. El APGAR al minuto fue de 6 debido a hipotonía, mejorando a 8 a los 5 minutos tras ventilación con presión positiva. Dado el antecedente de taquiarritmia fetal, el

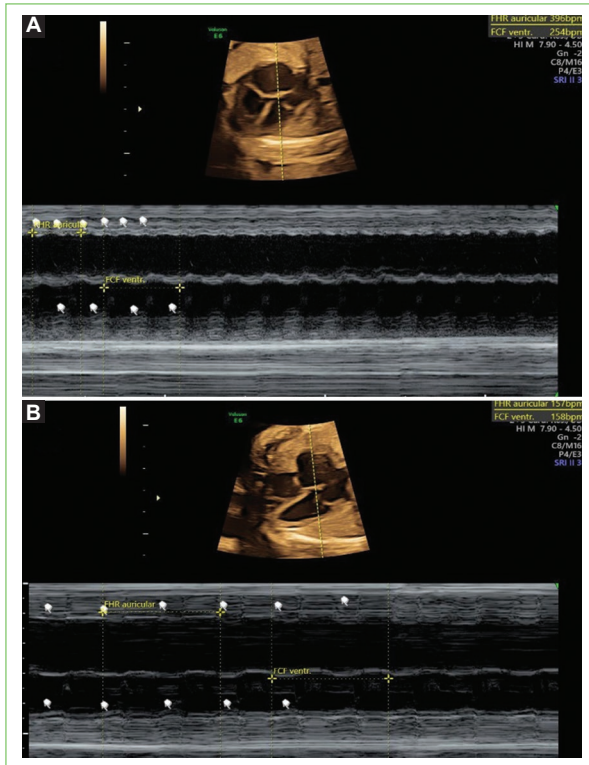


Figura 2. Imagen de ecocardiografía fetal del caso clínico. **A:** flutter auricular. **B:** ritmo sinusal tras reversión con digoxina.

neonato fue ingresado a cuidados intermedios para monitoreo electrocardiográfico continuo. Se realizó un ecocardiograma transtorácico, evidenciando levocardia, foramen oval permeable y función cardiaca conservada. Un Holter mostró taquicardia sinusal fisiológica sin evidencia de arritmias. Tras valoración por el servicio de cardiología pediátrica, se otorgó el alta a los 9 días con seguimiento especializado.

Método

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline vía PubMed, LILACS y ScienceDirect, utilizando los términos en inglés: “atrial flutter”, “prenatal diagnosis”, “fetus”, “treatment outcome” y “therapeutics”, así como sus equivalentes en español. No se aplicaron restricciones de idioma ni fecha de publicación.

Se incluyeron estudios observacionales descriptivos (reportes y series de casos) que describieran aleteo auricular fetal sin hidrops y tratamiento farmacológico. Se excluyeron aquellos en los que la arritmia correspondía a la madre y no al feto, los que no contaban con diagnóstico prenatal y los estudios cuyo texto completo no fue accesible.

Dos autores realizaron de manera independiente la selección de artículos según título y resumen. Aquellos que cumplieran los criterios de población y diseño se evaluaron en texto completo para confirmar su inclusión. Las variables analizadas incluyeron edad gestacional, tratamiento utilizado, eficacia terapéutica, desenlaces y hallazgos relevantes de cada estudio (Fig. 3).

Resultados

Se identificaron 59 estudios, de los cuales 17 cumplieron con los criterios de inclusión (Fig. 3 y Tabla 2). De estos, 10 correspondían a reportes de caso y siete a series de casos. El diagnóstico del aleteo auricular fetal se realizó con mayor frecuencia entre el segundo y tercer trimestre de gestación. En total, los estudios analizaron 175 fetos con aleteo auricular, de los cuales 41 (23%) presentaban hidrops al momento del diagnóstico. De los 134 fetos sin hidrops, 22 (16%) no recibieron tratamiento farmacológico, ya sea por tratarse de episodios no sostenidos, por edad gestacional a término o por decisión del equipo médico.

Entre las 112 gestantes con fetos no hidróticos que recibieron tratamiento, 51 (45%) fueron manejadas con monoterapia con digoxina, seguida de sotalol en 25 (22%) y flecainida en el 8% de los casos, logrando tasas de control cronotrópico del 62, 66 y 64%, respectivamente.

Varios estudios establecieron un tiempo de respuesta al tratamiento entre 72 y 120 horas; en caso de persistencia de la arritmia, se consideraba la finalización de la gestación o la adición de un segundo fármaco según criterio médico. La combinación más frecuente fue digoxina + sotalol en 15 pacientes (13%), con una eficacia reportada entre el 72 y 100%, seguida de digoxina + flecainida en tres pacientes y digoxina + amiodarona en un paciente. Un estudio describió el uso de verapamilo + digoxina como terapia inicial en un feto con estenosis idiopática del *ductus* arterioso, tras 120 horas de monoterapia con digoxina sin éxito.

En cuanto a los desenlaces, de los 112 fetos tratados, ocho desarrollaron hidrops fetal, con dos casos de muerte fetal. Además, 23 neonatos presentaron persistencia de la arritmia al nacimiento, siendo este hallazgo más frecuente en el grupo tratado con monoterapia con digoxina. Finalmente, se obtuvo información sobre la vía del parto en 63 gestantes, con predominio del parto vaginal en el 58% de los casos frente a la cesárea. Solo un artículo mencionó efectos adversos neonatales distintos a la mortalidad, y no se reportaron eventos adversos maternos.

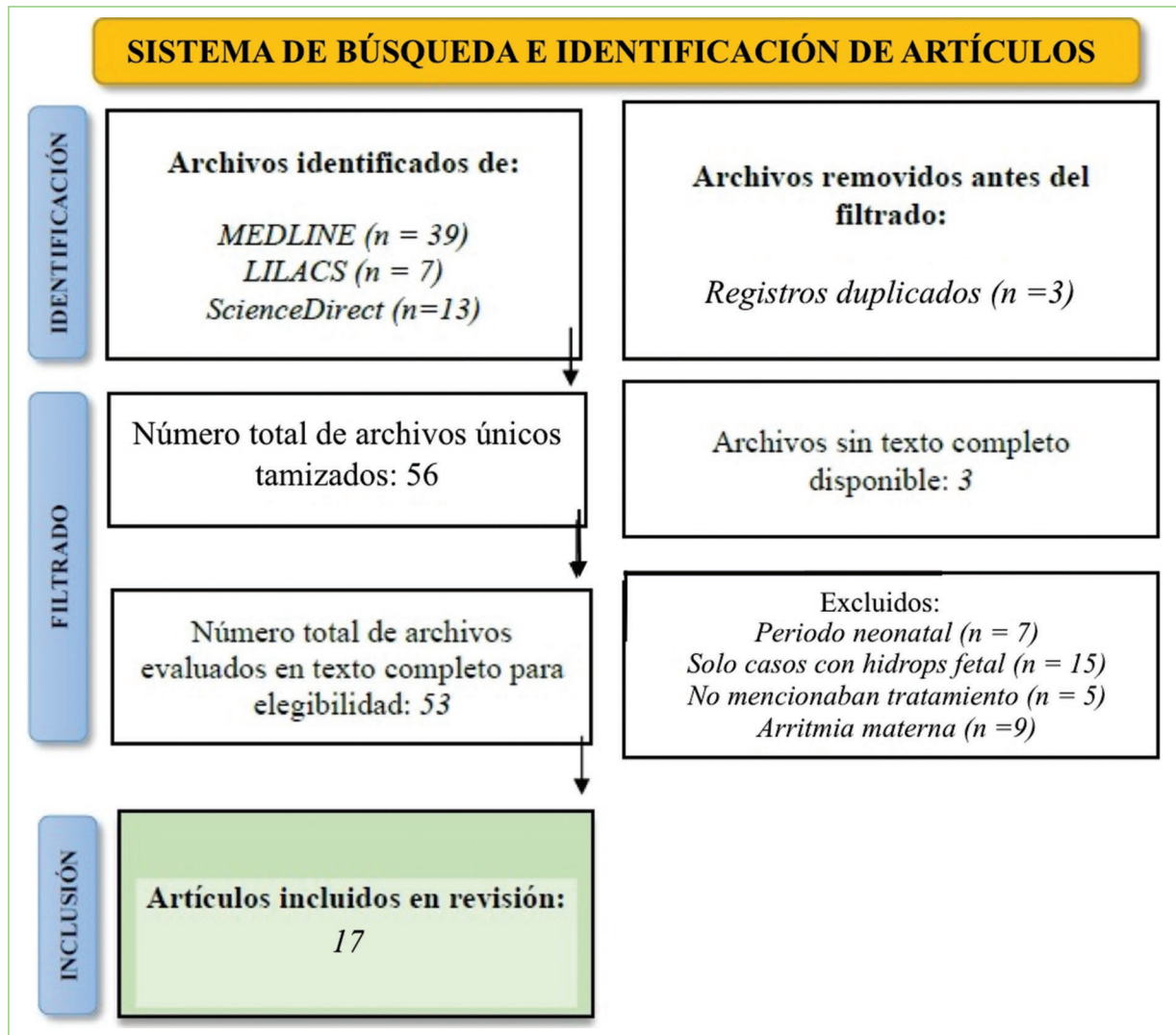


Figura 3. Diagrama de flujo del procedimiento de identificación, filtrado e inclusión de los artículos seleccionados para revisión.

Discusión

El caso presentado muestra una respuesta favorable al tratamiento con digoxina, con un adecuado control del ritmo fetal y un desenlace neonatal sin complicaciones cardiacas. Este resultado es consistente con los hallazgos de la revisión de literatura, donde la digoxina se identifica como el fármaco de primera línea en casos sin hidrops fetal, con una tasa de éxito mayor al 60% en monoterapia^{5,25,27,30-32,34,35}. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta terapéutica reportada en la literatura (45-100%) resalta la necesidad de individualizar el tratamiento según la evolución del feto y la tolerancia materna al fármaco¹⁴.

La decisión de iniciar el tratamiento con digoxina IV y posteriormente realizar una transición a la administración oral se fundamenta en la farmacocinética del fármaco y la necesidad de alcanzar niveles terapéuticos adecuados en el feto¹⁸. La literatura revisada también reporta estrategias similares, con ajustes en la dosis en función de los niveles plasmáticos de digoxina materna. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el uso de combinaciones farmacológicas, como digoxina y sotalol, puede ser más efectivo en casos refractarios, con tasas de éxito superiores al 70%^{5,16,33,36}. En el caso presentado, la respuesta clínica favorable permitió mantener el tratamiento con monoterapia, sin necesidad de escalamiento terapéutico.

Tabla 2. Análisis descriptivo de los artículos seleccionados

Autor, año (referencia)	Edad gestacional	n	Flutter atrial			Manejo fetos no hidrópicos					Desenlaces fetos no hidrópicos		
			Hidrops previo a tratamiento	Fetos no hidrópicos tratados	Fetos no hidrópicos no tratados	D	F	S	D+S	D+F	D+A	% recuperación	% muerte
Hirata et al., 1985 ²⁵	34 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	100,0	0,0
Siegert et al., 1987 ²⁶	32 semanas	1	0	1	0			NR				100,0	0,0
Chao et al., 1992 ²⁷	36 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	100,0	0,0
Azancot Benisty et al., 1992 ²⁸	25 a 36 semanas	7	4	3	0	1	-	-	-	1	1		NR
van Engelen et al., 1994 ²⁹	NR	16	6	5	5			NR				80%	0,0
Chang et al., 1994 ³⁰	33 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	100,0	0,0
Mielke et al., 1997 ³¹	31 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	100,0	0,0
Jaeggi et al., 1997 ¹⁴	36 a 41 semanas	15	2	11	2	11	-	-	-	-	-	45,0	0,0
Uerpaiojkit et al., 1998 ³²	31 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	100,0	0,0
Lisowski et al., 2000 ¹⁶	29 a 40 semanas	44	20	18	6	5	-	8	5	-	-	NR	0,0
Wu et al., 2006 ³³	25 semanas	1	0	1	0	-	-	-	1	-	-	100,0	0,0
Gimovsky et al., 2004 ³⁴	38 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	0,0	0,0
Jaeggi et al., 2011 ¹²	30 a 36 semanas	45	6	27	9	1	9	17	-	-	-	NR	3,7
Woo et al., 2015 ³⁵	36 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	100,0	0,0
Ortiz et al., 2015 ³⁶	NR	9	2	7	0	5	-	-	2	-	-	100,0	0,0
Uerpaiojkit et al., 1998 ³²	31 semanas	1	0	1	0	1	-	-	-	-	-	100,0	0,0
Miyoshi et al., 2019 ⁵	22 a 37 semanas	28	1	27	0	17	-	-	9	1	-	92,6	3,5
Andrés et al., 2021 ³⁷	32 semanas	1	0	1	0			NR				0,0	0,0

D: digoxina; D+A: digoxina+amiodarona; D+F: digoxina + flecaínida; D+S: digoxina + sotalol; F: flecaínida; n: tamaño de la muestra reportado; NR: no reportado; S: sotalol.

Un aspecto relevante del estudio es la identificación de un episodio de taquicardia fetal transitoria durante la transición de la digoxina IV a VO. Esto destaca la importancia del monitoreo continuo durante el tratamiento, ya que la farmacodinamia de los antiarrítmicos puede generar fluctuaciones en la respuesta fetal^{5,16,33}. En la literatura se reportan casos en los que la transición de la terapia IV a VO puede predisponer a recaídas transitorias de la arritmia, lo que justifica la vigilancia estricta y el ajuste gradual de la medicación⁵.

Otro hallazgo relevante es el manejo del neonato tras el nacimiento. Aunque en el caso reportado no se documentaron arritmias persistentes, la literatura señala que hasta un 20% de los neonatos con diagnóstico prenatal de aleteo auricular pueden presentar recurrencias posnatales, lo que enfatiza la necesidad de seguimiento cardiológico en estos pacientes. En este contexto, el Holter fetal y el ecocardiograma transtorácico desempeñan un papel clave en la evaluación posnatal, al permitir descartar alteraciones eléctricas residuales^{29,36}.

El análisis comparativo de los diferentes estudios incluidos en la revisión evidencia la falta de un consenso claro sobre el tratamiento óptimo del aleteo auricular fetal. Si bien la digoxina es el fármaco más utilizado, la eficacia de otras opciones como el sotalol y la flecainida sugiere que la elección del tratamiento debe considerar factores como la presencia de hidrops, la respuesta inicial y los efectos adversos maternos^{12,16}. En este sentido, algunos estudios recientes han explorado el uso de esquemas combinados con tasas de éxito elevadas, aunque con un perfil de seguridad que aún requiere mayor validación^{5,16,28,33,36}.

Finalmente, este estudio resalta la importancia del diagnóstico temprano y el manejo multidisciplinario en los casos de taquicardia fetal. La ecocardiografía fetal sigue siendo la herramienta diagnóstica de elección, y el monitoreo materno-fetal durante el tratamiento permite optimizar los desenlaces perinatales^{2,6}. La variabilidad en la respuesta terapéutica y la falta de estudios controlados aleatorizados limitan la posibilidad de establecer guías definitivas, por lo que se requieren más investigaciones para determinar la mejor estrategia terapéutica en estos casos.

Conclusiones

El aleteo auricular fetal es una arritmia poco frecuente. La evidencia disponible indica que la digoxina es el tratamiento más utilizado, seguida de sotalol, flecainida y amiodarona, con tasas de respuesta que oscilan entre el 45 y 100%, dependiendo del uso en monoterapia o

combinación. Sin embargo, se requieren más estudios que comparen la efectividad y seguridad de estas opciones terapéuticas para optimizar el manejo de esta condición.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado, autorizando el uso de datos clínicos para este reporte de caso, garantizando la confidencialidad y privacidad de la paciente. La información fue recopilada con aval del Comité de Ética en Investigación de la Clínica Somer (Acta No. 72), asegurando el cumplimiento de las normativas éticas y sin incluir datos identificativos ni material gráfico sensible.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.


Referencias

1. Medrano LC, Fouron JC. Cardiología fetal, la frontera de la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(8):700-4.
2. Muñoz H, Copado Y, Díaz C, Muñoz G, Enríquez G, Aguilera S. Diagnóstico y manejo prenatal de patología cardíaca fetal. *Rev Méd Clínica Las Condes.* 2016;27(4):447-75.
3. Jaramillo JF. Taquiarritmia fetal: una revisión práctica. *Rev Colomb Cardiol.* 2009;16(1):35-47.
4. Pertuso I, Souto G, Pison R, Martino N, Pose G, Sosa C. Taquicardia fetal supraventricular y tratamiento fetal intrauterino: reporte de un caso clínico. *Arch Ginecol Obstet.* 2020;58(3):191-5.
5. Miyoshi T, Maeno Y, Hamasaki T, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M. Antenatal therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias: multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(7):874-85.
6. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia. *Am J Perinatol.* 2014;31(7):617-28.

7. Igbokwe N, Ibrahim AF, Mutalab S, Cleland O. Successful management of fetal atrial flutter at term pregnancy with postnatal electrocardioversion. *Clin Case Rep.* 2021;9(6):e04368.
8. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart.* 2003;89(8):913-7.
9. Jouannic JM. Anomalías cardíacas fetales: diagnóstico prenatal y tratamiento perinatal. *EMC - Ginecol-Obstet.* 2010;46(3):1-9.
10. Rein AJT, O'Donnell C, Geva T, Nir A, Perles Z. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias. *Circulation.* 2002;106(6):664-8.
11. Menéndez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Klinghammer L, Singer H, et al. Usefulness of magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):334-6.
12. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation.* 2011;124(16):1747-54.
13. Ortega J, Bringué X, García J, Solé E. Aleteo auricular transitorio en recién nacido prematuro. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(6):704.
14. Jaeggi E, Fouron JC, Drblik SP. Fetal atrial flutter: diagnosis, clinical features, treatment, and outcome. *J Pediatr.* 1998;132(2):335-9.
15. Morris SA, Ayres NA, Espinoza J, Maskatia SA, Lee W. Evaluación ecográfica del corazón fetal. En: Callen PW, editor. *Ecografía en obstetricia y ginecología.* 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 371-459.
16. Lisowski LA, Verheijen PM, Benatar AA, Soyeur DJ, Stoutenbeek P, Brenner JI, et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):771-7.
17. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wakai RT. Fetal atrial flutter: electrophysiology and associations with rhythms involving an accessory pathway. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003673.
18. Formiga F, Ariza A. Digoxina en insuficiencia cardíaca reducida y ritmo sinusal: ¿Cuándo debemos indicarla en el año 2018? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(3):119-20.
19. Numaguchi H, Mullins FM, Johnson JP Jr, Johns DC, Po SS, Yang IC, et al. Probing the interaction between inactivation gating and Dd-sotalol block of HERG. *Circ Res.* 2000;87(11):1012-8.
20. Hellestrand KJ, Bexton RS, Nathan AW, Spurrell RA, Camm AJ. Acute electrophysiological effects of flecainide acetate on cardiac conduction and refractoriness in man. *Br Heart J.* 1982;48(2):140-8.
21. Prieto-Guerra M, Gómez-Fernández MJ, Vila-García EE. Amiodarona: fortalezas y debilidades. *Rev Cuba Med.* 2022;61(2).
22. Jaramillo JF. Propranolol: una alternativa cercana para el tratamiento de la taquicardia supraventricular del feto. *Rev Colomb Cardiol.* 2007;14(2):117-20.
23. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21):2183-242.
24. Levine D. Fetal hydrops. En: Rumack CM, Levine D, editores. *Diagnostic Ultrasound.* 5th ed. Elsevier; 2017. pp. 1412-42.
25. Hirata K, Kato H, Yoshioka F, Matsunaga T. Successful treatment of fetal atrial flutter and congestive heart failure. *Arch Dis Child.* 1985;60(2):158-60.
26. Siegert VA, Mendez C, Cohen R, Zapata L, Caceres M, Sanchez L. Taquicardia fetal crónica por aleteo auricular: primer caso reportado en Venezuela diagnosticado mediante ecocardiografía. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1987;47(3):171-4.
27. Chao RC, Ho ES, Hsieh KS. Fetal atrial flutter and fibrillation: prenatal echocardiographic detection and management. *Am Heart J.* 1992;124(4):1095-8.
28. Azancot BA, Maceira JM, Carrasco JL, González D, Martínez-Berganza MT. Clinical and pharmacologic study of fetal supraventricular tachyarrhythmias. *J Pediatr.* 1992;121(4):608-13.
29. van Engelen AD, Weijtens O, Brenner JI, Kleinman CS, Copel JA, Stoutenbeek P, et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(5):1371-5.
30. Chang JS, Chen YC, Tsai CH, Tsai HD. Successful conversion of fetal atrial flutter with digoxin: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1994;35(3):229-34.
31. Mielke G, Steil E, Gonser M. Prenatal diagnosis of idiopathic stenosis of the ductus arteriosus associated with fetal atrial flutter. *Fetal Diagn Ther.* 1997;12(1):46-9.
32. Uerpaiojkit B, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Wisawasukmongchol W, Chottivittayatarakorn P, Charoenvidhya D. Intrauterine therapy of fetal atrial flutter. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998;24(2):135-9.
33. Wu TH, Huang LC, Ho M, Lee CC, Chiu TH, Hung YC. Fetal atrial flutter: a case report and experience of sotalol treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45(1):79-82.
34. Gimovsky ML, Nazir M, Hashemi E, Polcaro J. Fetal/neonatal supraventricular tachycardia. *J Perinatol.* 2004;24(3):191-3.
35. Woo J, Khan O, Caldarelli L, Williams P. Tachycardia in the neonate. *Pediatr Ann.* 2015;44(10):e247-250.
36. Almuñena OG. Arritmias fetales: diagnóstico, tratamiento y resultado perinatal. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):817-9.
37. Marín M, González AM, Gómez AM, Rojas D. Flutter auricular neonatal: presentación de tres casos. *Rev Colomb Cardiol.* 2021;28(1):86-9.

Stickler case report: an unusual cause of prenatal diagnosis of skeletal dysplasias

Stickler caso clínico: una causa inusual de diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas

Alexandra Trelis-Blanes^{1*}, Carmen Catalá-Maso¹, Miguel Ugeda-Botella¹, José Morales-Roselló², Francisco Anaya-Blanes³, and Vicente Doménech-Climent¹

¹Obstetrics and Gynecology Service, Hospital Verge dels Liris, Alcoy; ²Women's Area, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ³Reproduction Area, HLA Clínica Vistahermosa, Alicante, Spain

Abstract

Stickler syndrome is an autosomal dominant inherited disorder of connective tissue, mainly caused by mutations in genes encoding type II, IX, and XI collagens. The syndrome affects multiple systems, with manifestations including myopia, retinal detachment, hearing loss, orofacial and skeletal abnormalities, including premature arthropathies. Although prenatal diagnosis is difficult due to the mild or late nature of some features, advances in ultrasound and genetics have improved detection. We present the case of a 21-week pregnant woman whose fetus showed short long bones on routine ultrasound. Bone measurements were at the lower limit, but no major malformations were observed. Genetic studies confirmed a pathogenic mutation in the "COL2A1" gene, which is associated with Stickler syndrome type I. The mother was found to be a carrier of the mutation. Following the diagnosis, the parents chose to terminate the pregnancy. This case highlights the importance of a multidisciplinary approach in prenatal diagnosis, combining advanced ultrasound, genetic studies, and specialized counseling. It also underlines the relevance of genetic counseling for families affected by dominantly inherited diseases. Early detection is essential to guide management and informed reproductive decisions.

Keywords: Stickler. Skeletal dysplasias. Prenatal diagnosis.

Resumen

El síndrome de Stickler es un trastorno hereditario autosómico dominante del tejido conectivo, causado principalmente por mutaciones en genes que codifican los colágenos tipo II, IX y XI. El síndrome afecta múltiples sistemas, con manifestaciones que incluyen miopía, desprendimiento de retina, pérdida de audición, anomalías orofaciales y esqueléticas, incluidas artropatías prematuras. Aunque el diagnóstico prenatal es difícil debido al carácter leve o tardío de algunas características, los avances en ecografía y genética han mejorado la detección. Presentamos el caso de una mujer embarazada de 21 semanas cuyo feto mostró huesos largos cortos en la ecografía morfológica. Las mediciones óseas estaban en el límite inferior, pero no se observaron malformaciones importantes. Los estudios genéticos confirmaron una mutación patogénica en el gen "COL2A1," que está asociado con el síndrome de Stickler tipo I. Se descubrió que la madre era portadora de la mutación. Tras el diagnóstico, los padres optaron por interrumpir el embarazo. Este caso resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario en el diagnóstico prenatal, combinando ecografía avanzada, estudios genéticos y asesoramiento especializado.

*Correspondence:

Alexandra Trelis-Blanes
E-mail: alexandratrelis@gmail.com

Date of reception: 17-02-2025
Date of acceptance: 25-05-2025
DOI: 10.24875/RECHOG.25000020

Available online: 20-05-2026
Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):370-374
www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

También subraya la importancia del asesoramiento genético para las familias afectadas por enfermedades de herencia dominante. La detección temprana es esencial para guiar el manejo y las decisiones reproductivas informadas.

Palabras clave: Stickler. Displasias esqueléticas. Diagnóstico prenatal.

Introduction

Stickler syndrome is an autosomal dominant inherited connective tissue disorder with an estimated prevalence at birth of 1/7,500-9,000^{1,2}. The syndrome is characterized by a range of clinical manifestations affecting various systems³. Ocular complications include retinal detachment, myopia, and congenital cataract, as well as possible retinal degeneration in adulthood⁴. Orofacially, Pierre Robin sequence, cleft palate, and midfacial hypoplasia are common⁵. Many patients also have both sensorineural and conductive hearing loss⁶. In the musculoskeletal system, spinal abnormalities, epiphyseal dysplasia, and premature osteoarthritis are observed⁷.

Stickler syndrome is mainly caused by mutations in the genes encoding type II, IX, and XI collagens⁸. Diagnosis is based on clinical and ophthalmological examination and confirmed by genetic analysis⁹. Differential diagnosis includes other similar diseases such as Marfan syndrome and spondyloepiphyseal dysplasia.

Management of Stickler syndrome requires a multidisciplinary approach, with special attention to ophthalmological and orofacial interventions^{4,5}. Patients at high risk of retinal detachment should undergo prophylactic retinopexy, and those with Pierre Robin sequence or cleft palate should be evaluated by specialized cleft teams. Surgical treatment of cataracts is common, especially in children. Hearing evaluation is essential, as some patients may be unaware of subclinical hearing loss⁶.

Although stickler syndrome does not affect life expectancy, its impact on quality of life varies according to the severity of clinical manifestations, such as visual loss, hearing loss, and arthropathy¹. Genetic counseling is important as autosomal inheritance is dominant, implying a 50% risk of transmission in offspring^{1,2}.

The following is a clinical case of Stickler syndrome with early prenatal diagnosis following the observation of short long bones on morphological ultrasound at 20 weeks. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

Presentation of the case

Patient information

This is a 30-year-old primigravida patient, 21 + 0 weeks pregnant, who attended for a second-trimester morphological ultrasound scan. Among her medical history, she had a history of myopia magna that had previously required various ophthalmological interventions (vitrectomy, retinal tears, and photocoagulation), which was a contraindication for vaginal delivery. The patient was normal weight and normal size. Her partner was a healthy male with no history of interest. There was no other relevant family history.

Clinical findings

The first trimester ultrasound at week 12 showed a craniocaudal length (CCL) in accordance with the weeks of gestation and the combined screening for chromosomopathies was low risk, as well as screening for early pre-eclampsia.

During the second trimester ultrasound examination, short long bones were observed (Fig. 1). The head showed symmetrical and normal encephalic structures. On the face, the orbits were normal with both crystalline lenses normal, the mouth without abnormalities, and a perfect profile without retrognathia. The thoracic configuration was normal, with a cardiothoracic index within normality. Echocardiography was unaltered. All digestive and nephro-urinary system organs had normal ultrastructure. No bony defects were observed at the level of the spine. Both hands and feet were of normal configuration and well oriented. The only remarkable feature of the ultrasound was the biometry of the extremities. Head circumference, biparietal diameter, and abdominal circumference were in accordance with 21 weeks of gestation (Fig. 1), while all measurements of the other long bones (femur, humerus, tibia-peroneum, and ulna-radius) were in accordance with 19 weeks (Fig. 2). The fetus, with female-appearing external genitalia, had an estimated fetal weight of 370 g according to 19 + 6 weeks (Fig. 1). The placenta was normal anterior-fundic and the umbilical cord had three vessels.



Figure 1. Summary of fetal biometrics.



Figure 2. Biometrics of humerus, radius, and tibia.

Diagnostic evaluation

In view of these findings, a complete blood test with intrauterine growth retardation profile and serology was requested, as well as an amniocentesis for genetic study (quantitative fluorescent polymerase chain reaction [QF-PCR], karyotype, array, and skeletal dysplasia panel). The patient was referred to a tertiary hospital for an advanced fetal ultrasound and a consultation in prenatal diagnosis.

Follow-up and results

The ultrasound showed short bones at the 3rd percentile, taking into account that the date of the last menstrual period (LMP) at that time was 22 weeks. However, running the LMP strictly by the CCL at week 12, the gestational age changed to 21 + 4 weeks and the measurements were already in the normal range, although at the lower limit. Cranial, cardiac, and cerebral anomalies were still not observed. The conclusion after this ultrasound was that in many cases skeletal differences begin around 20 weeks and become more pronounced later, so it is easier to make the diagnosis at later ages as the shortening of the limbs becomes progressive. The growth plates were normal, which ruled out achondroplasia. The angle between the diaphysis and the plate was also small. The parents were advised to wait for the genetic study of the bone dysplasia profile. Although the bones with $p \leq 3$ are short, they were not very far from normal references, so they were told that it could be a constitutional shortening, further supported by the fact that no cranial malformations or bone fractures were seen and that the growth plates appeared normal.

The results of the genetic study were obtained progressively. The first was the QF-PCR, the result of which was normal, being a 46 XX fetus. This was later confirmed by karyotyping. The array CGH ruled out alterations in terms of gain or loss of genetic material. Finally, it was with the result of the skeletal dysplasias paper that a pathogenic variant in heterozygosity (Class 5) was obtained in the *COL2A1* gene: c.1680 + 1G > A; p. The variant detected in the *COL2A1* gene has been associated with Stickler syndrome type I with autosomal dominant inheritance.

Therapeutic intervention

As a result of this outcome, the parents requested a legal termination of pregnancy. In Spain, legal termination of pregnancy due to fetal problems is allowed

up to the 22nd completed week. Subsequently, the cases are referred to a committee.

Subsequently, a genetic study of both parents was requested, including the karyotype and the pathogenic variant of the *COL2A1* gene detected in the fetus. The mother was diagnosed as a heterozygous carrier of this mutation. This could explain the ocular manifestations she presented, despite the absence of skeletal abnormalities. This makes us understand the variety of effects that this syndrome presents.

Discussion

Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias remains a challenge, especially in the context of routine morphological ultrasonography. Skeletal dysplasias encompass a wide variety of disorders with different degrees of bone involvement, making early detection by ultrasonographic techniques difficult. In this case, the identification of short long bones during the 20th-week morphological ultrasound was the key finding that aroused the suspicion of a skeletal anomaly, triggering a series of diagnostic studies that culminated in the genetic diagnosis of Stickler syndrome type I.

Stickler syndrome is an inherited connective tissue disorder caused mainly by mutations in the genes encoding type II, IX, and XI collagens, as in this case, where a pathogenic mutation in the *COL2A1* gene was identified^{1,8}. Although this syndrome is associated with a variety of multisystemic clinical manifestations (ocular, auditory, orofacial, and skeletal), prenatal diagnosis is particularly challenging because the skeletal features are often mild or not as evident in early pregnancy.

However, advanced fetal ultrasound and genetic studies confirmed the absence of other major structural anomalies and allowed identification of the underlying cause through a panel study of skeletal dysplasias.

This case also highlights the importance of multidisciplinary diagnosis in the management of Stickler syndrome. The comprehensive approach included advanced ultrasonography, genetic studies, and specialized prenatal diagnostic consultations. Remarkably, despite the absence of other visible malformations, such as cranial or cardiac anomalies, the shortening of long bones was significant enough to warrant detailed genetic investigation, which allowed confirmation of the diagnosis.

In terms of management, genetic counseling was crucial in this case, as Stickler syndrome is an autosomal dominant disease with a 50% chance of transmission¹. After diagnostic confirmation, the parents decided to terminate the pregnancy legally, highlighting

the importance of providing adequate and timely counseling for families to make informed decisions based on clinical and genetic findings.

Conclusion

This case highlights the difficulty of prenatal diagnosis of skeletal dysplasias through morphological ultrasonography, especially in conditions such as Stickler syndrome, where the clinical manifestations may not be obvious in the early gestational stages, and it is a disease that can go unnoticed even during childhood, adolescence, and adulthood. The combination of advanced ultrasound and genetic studies is essential for a correct evaluation and management of these conditions, allowing for better planning and counseling of affected families.

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of human subjects and animals. The authors declare that no experiments on humans or animals were performed for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from all patients, and secured approval from the Ethics Committee. SAGER guidelines have been followed as applicable to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing or creation of the content of this manuscript.

References

1. Orphanet. Histiocytosis De Células De Langerhans. Paris: INSERM; 1999. Available from: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/828> [Last accessed on 2025 Feb 17].
2. Vintiner GM, Temple IK, Middleton-Price HR, Baraitser M, Malcolm S. Genetic and clinical heterogeneity of Stickler syndrome. *Am J Med Genet.* 1991;41:44-8.
3. Boothe M, Morris R, Robin N. Stickler syndrome: a review of clinical manifestations and the genetics evaluation. *J Pers Med.* 2020; 10:105.
4. Boysen KB, La Cour M, Kessel L. Ocular complications and prophylactic strategies in Stickler syndrome: a systematic literature review. *Ophthalmic Genet.* 2020;41:223-34.
5. Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, De Leenheer EM, De Pauw GA. Cephalometrics in stickler syndrome: objectification of the typical facial appearance. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44:848-53.
6. Acke FR, Swinnen FK, Malfait F, Dhooge IJ, De Leenheer EM. Auditory phenotype in Stickler syndrome: results of audiometric analysis in 20 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:3025-34.
7. Rehm A, Newton AC, Ashby E, Novak PL, Thahir A, Clegg R, et al. Stickler syndrome: associated musculoskeletal manifestations and first population-based incidence. *J Pediatr Orthop B.* 2025;34: 294-304.
8. Snead M, Martin H, Bale P, Shenker N, Baguley D, Alexander P, et al. Therapeutic and diagnostic advances in Stickler syndrome. *Ther Adv Rare Dis.* 2020;1:2633004020978661. doi: 10.1177/2633004020978661.
9. Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R. Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: a narrative review. *Genes (Basel).* 2021;12:501.

Elegibilidad de fármacos en terapias de reemplazo hormonal para mujeres climatéricas hipertensas: una revisión de alcance

Drug eligibility in hormone replacement therapy for hypertensive climacteric women: a scoping review

Benjamín A. Medina-Ramírez y Matías F. Henríquez-Ortiz* 

Departamento de Promoción de Salud de la Mujer y el Recién Nacido, Facultad de Medicina, Escuela de Obstetricia, Universidad de Chile, Región Metropolitana, Santiago, Chile

Resumen

El climaterio es una etapa de la vida de la mujer que ocurre entre los 45 y 64 años, en la que comienza la declinación de la fertilidad. La transición hacia la menopausia representa el proceso en el que la fertilidad disminuye de forma progresiva, iniciándose desde los 30 años y culminando con la menopausia (entre los 45 y 55 años), la cual marca el fin de la edad reproductiva. En esta población existe una alta prevalencia de hipertensión arterial. En Chile no existen guías clínicas para el tratamiento de síntomas climatéricos con terapia de reemplazo hormonal (TRH) y terapia hormonal de la menopausia (THM), en la cual se emplean dosis mínimas eficaces para el alivio de los síntomas, que contengan indicaciones específicas para mujeres hipertensas. El objetivo de esta investigación es explorar la evidencia existente sobre los esquemas de TRH-THM para mujeres climatéricas hipertensas pertenecientes a países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. Se realizó una búsqueda sistemática utilizando términos MeSH y DeCS en las bases de datos PubMed, LILACS, Embase, SciELO, Google y Google Scholar desde el año 2002, orientada a las guías del Instituto Joanna Briggs para la organización de la búsqueda. Se evidenció que las TRH-THM combinadas reducen la presión arterial, mejoran los síntomas propios de la menopausia y tienen efectos beneficiosos sobre la función renal. Se destacó el uso de terapias hormonales combinadas, pues presentan beneficios en la salud cardiovascular de las mujeres hipertensas. La TRH-THM con 17β-estradiol y drospirenona muestra resultados prometedores. Se requieren más investigaciones para definir enfoques óptimos para las mujeres hipertensas.

Palabras clave: Terapias de reemplazo hormonal. Climaterio. Hipertensión. Mujer. Menopausia. Síntomas climatéricos.

Abstract

Climacteric is a stage in a woman's life that occurs between the ages of 45-64 years, where fertility decline begins. The transition towards menopause represents the process in which fertility declines progressively, beginning around the age of 30 and culminating with menopause (between 45 and 55 years), marking the end of the reproductive period. In this population, there is a high prevalence of arterial hypertension. In Chile, there are no clinical guidelines for the treatment of climacteric symptoms with hormone replacement therapy (HRT) and menopausal hormone therapy (MHT), which uses minimal effective doses to alleviate symptoms, that provide specific indications for hypertensive women. The aim of this research is to explore the existing evidence of HRT regimens for hypertensive climacteric women in Organisation for Economic Co-operation and Development countries. A systematic search was conducted using MeSH and DeCS terms in PubMed, LILACS, Embase, SciELO, Google and Google Scholar databases since 2002, oriented to the Joanna Briggs Institute guidelines for the

*Correspondencia:

Matías F. Henríquez Ortiz
E-mail: mathenriquez@uchile.cl

Fecha de recepción: 02-01-2025

Fecha de aceptación: 11-04-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.25000002

Disponible en internet: 20-05-2026

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):375-391

www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

organization of the search. Combined HRT-MHT was shown to reduce blood pressure, improve menopausal symptoms and have beneficial effects on renal function. The use of combined hormonal therapies was highlighted as having benefits on cardiovascular health in hypertensive women. HRT-MHT with 17 β -estradiol and drospirenone shows promising results. Further research is needed to define optimal approaches for hypertensive women.

Keywords: Hormone replacement therapies. Climacteric. Hypertension. Women. Menopause. Climacteric symptoms.

Introducción

La menopausia es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como «el cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas»¹. Por otra parte, el climaterio es definido por la OMS como «el periodo en el cual comienza la declinación de la fertilidad», esto considerando los cambios endocrinológicos, biológicos y clínicos característicos de este periodo, por lo que este término se utiliza para denominar el fenómeno de envejecimiento del ovario, incluyéndose en este la menopausia². De acuerdo con el consenso STRAW +10², se distingue entre:

- Edad reproductiva: desde la pubertad hasta aproximadamente los 30 años.
- Transición a la menopausia: periodo en el que se observa una disminución progresiva de la fertilidad, iniciándose desde los 30 años.
- Menopausia: definida como el cese de la función ovárica, que ocurre típicamente entre los 45 y 55 años, y marca el fin de la edad reproductiva. En esta etapa pueden presentarse una serie de signos y síntomas que pueden agruparse en diferentes dominios: síntomas somáticos, como bochornos y sudoración, palpitaciones, cefaleas y acúfenos; síntomas emocionales o psicológicos, donde encontramos tendencia a la depresión, cambios de humor, ansiedad, insomnio, pérdida de memoria y disminución del deseo sexual; síntomas genitales y urinarios, que abarcan alteraciones de la menstruación, sequedad vaginal, dispareunia y mayor posibilidad de incontinencia urinaria; y finalmente síntomas metabólicos y cutáneos, que comprenden cambios en la piel, aumento de peso, problemas cardiovasculares y osteoporosis. Este conjunto de síntomas se conoce como «síndrome climatérico», el cual provoca un deterioro en la calidad de vida de la mujer. Los síntomas pueden persistir más de 5 años en cerca de la mitad de las mujeres e incluso por más de 10 años en un número importante de ellas³.

Se producen diferentes cambios metabólicos, como redistribución adiposa, incremento del índice de masa corporal, cambios en la circunferencia abdominal, incremento

del colesterol total sérico y disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Estos cambios aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, tanto para accidentes cerebrovasculares como para infarto al miocardio. El riesgo se ve incrementado en las mujeres que presentan una menopausia precoz por distintas causas, incluyendo la ooforectomía. Además, en esta etapa también tiene lugar una pérdida de masa ósea⁴.

Estos signos y síntomas se ven afectados por diferentes factores, tales como la comorbilidad, los problemas ambientales (en especial del entorno familiar, social o laboral) y la personalidad de cada mujer⁵. Enfocándonos en el dominio somático, específicamente en los síntomas vasomotores, se ha visto una alta prevalencia de hipertensión arterial en las mujeres chilenas de este rango etario.

La hipertensión, entendida como unas cifras de presión arterial elevadas en sístole o diástole, considerando como valor máximo 140/90 mmHg, es mencionada en la Encuesta Nacional de Salud de Chile de 2016-2017 con una prevalencia del 27,6% en la población total, con diferencias según algunas variables, siendo del 27,7% en las mujeres de 15 años o más. En la población general se observa una prevalencia del 45,1% entre los 45 y los 64 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres^{6,7}.

La interrelación de estos factores hace que el síndrome climatérico sea multifactorial y se presente de manera diferente en cada mujer, por lo que para su intervención se deben considerar estos aspectos.

Para abordar el problema expuesto se utilizan diversos tratamientos, siendo el principal el manejo farmacológico, que consiste en una terapia de reemplazo hormonal (TRH) con terapia hormonal de la menopausia (THM), la cual abarca una serie de fármacos utilizados para aliviar los síntomas que se presentan en la etapa de la menopausia si son lo suficientemente graves como para afectar e interrumpir las actividades de la vida diaria⁸. Para esta terapia existen diferentes tratamientos, pautas y formas de administración.

Dado que existe una gran variedad de síntomas relacionados con el climaterio, los cuales pueden influir de manera significativa en la calidad de vida de las mujeres, se hace una evaluación de los síntomas aplicando la *Menopause Rating Scale* (MRS), un instrumento

autoaplicable que se basa en los síntomas presentados por las mujeres⁹⁻¹¹. Según el puntaje obtenido se puede conocer la situación actual de la consultante y evaluar la necesidad de una intervención, y más tarde es útil para evaluar el efecto de cualquier intervención^{12,13}. En Chile se utiliza el puntaje obtenido en la escala MRS para la indicación de TRH-THM. Las mujeres que requieren TRH-THM y sean sanas o tengan condiciones de baja complejidad pueden ser tratadas en atención primaria de salud; sin embargo, aquellas con condiciones de alta complejidad deben ser derivadas al nivel secundario de salud con un especialista para ser tratadas⁴.

En 2017, el Programa de Salud de la Mujer entregó información sobre las atenciones en el control del climaterio en los establecimientos de salud, para lo cual se utilizó una encuesta respondida por 120 establecimientos. En esta se establece que el 58% de los establecimientos tiene población bajo control climatérico, que solo el 51% de los encuestados aplican la escala MRS y que el 82% no cuentan con horas médicas capacitadas y prescripción de TRH-THM. Por otra parte, se menciona que, según los registros del Departamento de Estadísticas e Información de Salud para 2016, se encontraban bajo control de climaterio 173.491 mujeres, y de estas solo el 1,7% recibían TRH-THM. Se expone que las principales deficiencias que existen para el control de climaterio serían la falta de recurso humano capacitado, la insuficiencia de horas médicas de consultorio de especialidades en el nivel secundario, el déficit o falta de protocolos locales de referencia y contrarreferencia, y la programación local de talleres de apoyo, lo que explicaría los resultados encontrados. En esta presentación se sugiere que un cambio en el código sanitario para delegar algunas funciones, y una actualización de las orientaciones técnicas del climaterio en la que se consideren los casos en que el/la matrón/na puede prescribir TRH-THM, su rol en el seguimiento y la derivación al nivel secundario, podrían ser de gran ayuda para cumplir con los objetivos sanitarios relacionados con el control del climaterio¹⁴.

En Chile existen orientaciones técnicas referidas al climaterio que solo mencionan y entregan indicaciones generales sobre TRH-THM; sin embargo, no existen indicaciones específicas para patologías como la hipertensión arterial que tienen una alta prevalencia en el rango etario de las mujeres climatéricas, por lo que es necesaria la urgente creación e implementación de orientaciones técnicas o guías clínicas orientadas a abordar estos casos.

El objetivo de esta investigación es explorar la evidencia existente sobre los esquemas de TRH-THM para mujeres climatéricas hipertensas pertenecientes a

Tabla 1. Algoritmos de búsqueda utilizados

Algoritmo	N.º resultados
PubMed	
("Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND "hormone replacement therapy"[Mesh] AND "Climacteric"[Mesh])	1502
Embase	
'menopause and climacterium'/exp AND 'hormone substitution'/exp AND 'hypertension'/exp AND [2001-2021]/py AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim	887
LILACS	
(db:("LILACS") AND mh:("Enfermedades Cardiovasculares" AND "Climaterio" AND "Terapia de Reemplazo de Hormonas"))	3
SciELO	
((ab:(Cardiovascular Diseases)) OR (ab:(Cardiovascular Disease)) OR (ab:(hypertension))) AND (ab:(Hormone Replacement therapy)) AND ((ab:(Climacteric)) OR (ab:(postmenopausal)) OR (ab:(Postmenopause))) Filters: (Language: Spanish) (Language: English) (Publication Year: 2003) (Publication Year: 2004) (Publication Year: 2009) (Publication Year: 2012)	7
Google Scholar	
"hormone replacement therapy" AND "climacteric" AND "cardiovascular disease"	10 por página, 20 páginas en total = 200

países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), considerando:

- Población: mujeres en edad climatérica (45 a 64 años) con hipertensión y en uso de TRH-THM.
- Contexto: falta de guías técnicas u orientaciones técnicas sobre el uso de TRH en mujeres climatéricas hipertensas en los distintos servicios de salud.
- Concepto: esquemas estudiados de TRH-THM, hipertensión, climaterio, riesgos y beneficios.

Método

Para esta revisión de alcance se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, LILACS, Embase, SciELO, Google y Google Académico, utilizando términos DeSC y MeSH, y descriptores booleanos (Tabla 1). Para la recopilación y remoción de artículos duplicados se utilizó el gestor de referencias Mendeley.

La selección de artículos estuvo a cargo de los dos autores, la cual se realizó por título y resumen (primer nivel), y luego se revisó a texto completo (segundo nivel).

Se incluyeron estudios publicados desde 2002 hasta 2022, en español e inglés, realizados en países pertenecientes a la OCDE, de cohorte prospectivos y retrospectivos, de casos y controles, revisiones sistemáticas, estudios experimentales, recomendaciones de mesas de expertos, paneles de expertos, declaraciones de posición y guías clínicas, que tuvieran resultados sobre años de vida ganados, mejora de los síntomas climáticos y relación entre riesgo y beneficio, y que respetaran los principios bioéticos.

Se excluyeron los duplicados, los estudios realizados en animales, publicados en idiomas diferentes del inglés y el español, no disponibles de manera gratuita, que incluyeran hombres, que incluyeran mujeres hysterectomizadas o con menopausia quirúrgica, y los realizados en mujeres mayores de 65 años, debido al riesgo que presentan porque superan la ventana de seguridad conocida para el uso de TRH-THM, que corresponde a 10 años desde el inicio de la menopausia (Fig. 1).

Para la extracción de resultados se utilizó una tabla basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute¹⁵, que incluye autor, año de publicación, país de realización del estudio, objetivo o propósito, tamaño de la muestra, duración y esquema de TRH-THM, y los resultados más relevantes del estudio (Tabla 2). Esta extracción de datos se realizó entre ambos autores.

Resultados

Para la obtención de resultados se utilizaron algoritmos de búsqueda basados en descriptores o lenguaje controlado (Tabla 1). Se encontraron 2599 artículos, de los cuales se eliminaron 361 duplicados mediante el uso de la plataforma Mendeley, quedando un total de 2238 artículos. De estos, luego de la revisión de primer nivel quedaron 102, y tras el segundo nivel de revisión finalmente quedaron 25 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, que son los considerados en la presente revisión de alcance (Fig. 1).

Hormonas utilizadas en las TRH

Los estudios incluidos señalan la utilización de distintas terapias hormonales, que van desde los estrógenos solos hasta los estrógenos combinados junto a progestinas. Se identificó que los esquemas más estudiados y con mejores resultados eran los hormonales combinados (Tabla 3).

Esquemas terapéuticos de TRH-THM

En los artículos estudiados se utiliza una gran variedad de esquemas de TRH-THM, los cuales van de los estrógenos solos a la combinación de estrógenos y progestinas, tal como se ha mencionado. Dentro de estos esquemas terapéuticos se analizan y evalúan la composición hormonal, la vía de administración, su riesgo/beneficio y los efectos sobre la presión arterial en las mujeres y otros parámetros asociados a la salud cardiovascular (Tabla 4).

Riesgo cardiovascular y TRH-THM

Se hallaron asociaciones de TRH-THM con estrógenos solos, que producen un aumento selectivo de la presión arterial sistólica¹⁶. Las TRH-THM combinadas tienen un efecto reductor clínicamente significativo en la presión arterial, mejoran el patrón de presión arterial circadiana y reducen la rigidez de las grandes arterias, y además presentan un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico¹⁷. En un estudio realizado por Sumino et al.¹⁸ se halló que las TRH-THM con vía de administración oral en general no influyen en la presión arterial en mujeres hipertensas y normotensas japonesas. En cambio, se observa que las TRH-THM con vía de administración transdérmica son más beneficiosas para la presión arterial que por otras vías. El esquema de 17 β -estradiol + drospirenona es el que tiene mayor evidencia de su efecto beneficioso sobre la presión arterial^{17,19-24}.

Efectos metabólicos asociados a la TRH-THM

Se evidencia que la TRH-THM genera una ligera reducción del colesterol total sérico y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, y una ligera elevación de los triglicéridos séricos, siendo significativo el aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad en las mujeres hipertensas. Las TRH-THM combinadas aumentan el flujo plasmático renal y la sensibilidad a la insulina, disminuyendo además los niveles séricos de ácido úrico, mejorando la función renal y regulando los niveles de ácido úrico y sus precursores²⁵⁻²⁷.

La terapia oral con estrógeno de equino conjugado (CEE) tuvo efectos en los biomarcadores en las mujeres posmenopáusicas, incluyendo reducción en los calores de proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), moléculas de adhesión celular, colesterol total y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y un

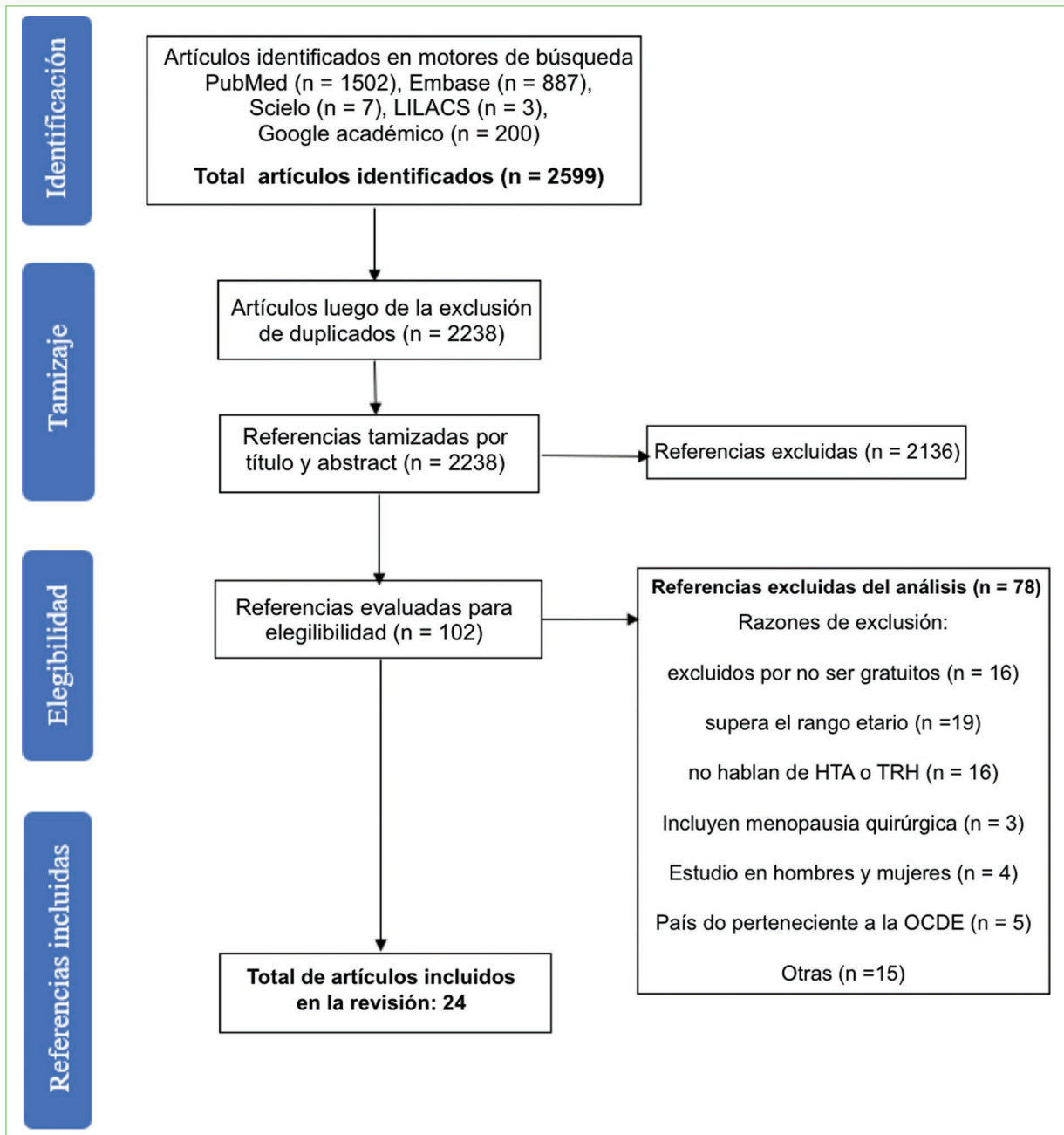


Figura 1. Diagrama de flujo para la recolección y la identificación de los datos siguiendo el modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

aumento en los niveles de PCR de alta sensibilidad, metaloproteína de matriz-9, triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de alta densidad²⁸.

Discusión

En la presente revisión de alcance se analizaron los resultados relacionados con las hormonas utilizadas en las TRH-THM en mujeres hipertensas. Se observó que se utilizan diferentes terapias hormonales en los

estudios analizados, que van desde los estrógenos solos hasta la combinación de estrógenos y progestinas, al igual que en las orientaciones técnicas para la atención de la mujer en edad de climaterio del Ministerio de Salud chileno³.

La diversidad de esquemas terapéuticos utilizados en la TRH-THM fue evidente en los estudios revisados, abarcando diversas combinaciones de medicamentos. Los esquemas visualizados en los estudios dan cuenta de la gran cantidad de combinaciones hormonales y

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
Hognert et al. ³⁰	2002	Suecia	Investigar los efectos agudos del 17β-estradiol transdérmico en los niveles plasmáticos de los factores fibrinolíticos y de la coagulación en mujeres posmenopáusicas normotensas e hipertensas	13 mujeres hipertensas y 11 normotensas	Ensayo clínico controlado cruzado	Parche transdérmico con placebo o con 100 µg/24 h de 17β-estradiol	2 semanas	No se encontraron cambios significativos en parámetros hemostáticos/fibrinolíticos
Stevenson ¹⁹	2006	Inglaterra	Revisa los efectos de la TRH con drospirenona y su efecto antimineralocorticoide en mujeres hipertensas	No aplica	Revisión bibliográfica	17β-estradiol (1 mg) + drospirenona (2 mg)	No aplica	La drospirenona tiene propiedades antihipertensivas leves
Hiroiyuki Sumino et al. ¹⁸	2003	Japón	Determinar los efectos de la TRH en la presión arterial en mujeres hipertensas y normotensas	97 mujeres: 61 hipertensas y 36 normotensas	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Dosis diaria oral CEE (0,625 mg) + medroxiprogesterona (2,5 mg)	12 meses	La TRH oral no influye en la presión arterial en mujeres hipertensas y normotensas y japonesas
Sumino et al. ³¹	2006	Japón	Determinar si la TRH en mujeres climatéricas hipertensas altera las propiedades reológicas de la sangre	62 mujeres: 31 con hipertensas y 31 normotensas	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Dosis oral diaria de CEE (0,625 mg) + medroxiprogesterona (2,5 mg)	12 meses	La TRH oral no afecta el flujo sanguíneo
Ashraf y Vongpatanasin ¹⁶	2006	EE.UU.	Analizar el efecto de los estrógenos en mujeres menopáusicas con y sin hipertensión	No aplica	Revisión bibliográfica	No aplica	No aplica	Los estrógenos orales con o sin progestinas producen un aumento selectivo de la presión arterial sistólica
White ¹⁷	2007	EE.UU.	Efecto de la drospirenona con 17β-estradiol en la presión arterial de mujeres posmenopáusicas hipertensas	No aplica	Revisión bibliográfica	17β-estradiol + drospirenona	No aplica	La TRH tiene efecto reductor de la presión arterial clínicamente significativo y efecto beneficioso sobre el perfil lipídico

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (*continuación*)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
Kawecka-Jaszcz et al. ³²	2002	Polonia	Analizar el efecto de la TRH sobre la presión arterial y la distensibilidad arterial en mujeres posmenopáusicas con hipertensión en tratamiento con hipotensores	76 mujeres con menopausia natural e hipertensión arterial primaria de leve a moderada	Ensayo clínico controlado aleatorizado	17β-estradiol y acetato de noretisterona transdérmica	12 meses	La TRH combinada mejora el patrón de presión arterial circadiana y además inhibe significativamente la rigidez de las grandes arterias
Lee et al. ³³	2011	Corea	Examinar el impacto de la TRH en la presión arterial ambulatoria de 24 horas	51 mujeres hipertensas y 16 normotensas	Ensayo clínico controlado no aleatorizado	48 mujeres fueron tratadas con 0,625 mg de CEE diarios y 19 mujeres recibieron un régimen combinado continuo de 0,625 mg de CEE+100 mg de progesterona micronizada al día	2 meses	El CEE aumentó la presión arterial durante el día en mujeres normotensas y la disminuyó en mujeres hipertensas. En terapia combinada se compensa el aumento de la presión arterial en el grupo normotenso y se potencia la disminución de la presión arterial sistólica en el grupo hipertenso
Preston ²⁰	2009	EE.UU.	Comparar el efecto de la TRH convencional con una novedosa, y su efecto en la presión arterial en mujeres posmenopáusicas	No aplica	Revisión bibliográfica	Drospirenona con 17β-estradiol	No aplica	La TRH transdérmica de estrógenos puede producir una pequeña disminución de la presión arterial
Fenkci et al. ²⁵	2003	Turquía	Evaluar los efectos de la TRH transdérmica a corto plazo sobre el control glucémico, el metabolismo de los lípidos, la proteína C reactiva y la proteinuria en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo	20 mujeres posmenopáusicas hipertensas con diabetes tipo 2 bien controlada y 21 hipertensas tolerantes a la	Estudio de cohorte prospectivo	17β-estradiol (0,05 mg/día) con acetato de noretisterona transdérmica secuencial 0,25 mg/día	12 semanas	En usuarias de TRH, la presión arterial sistólica y diastólica no cambió significativamente en ninguno de los grupos

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (*continuación*)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
				glucosa bien controladas				El colesterol total sérico y el colesterol LDL se redujeron ligeramente y los triglicéridos séricos se elevaron ligeramente, aunque no de manera significativa, en ambos grupos, y el aumento del colesterol HDL y la reducción del colesterol VLDL fueron significativos en el grupo con hipertensión
Manhem et al. ³⁴	2010	Suecia	Estudiar los efectos de la TRH sobre la masa ventricular izquierda y la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina sérica en mujeres posmenopáusicas hipertensas bien controladas	20 mujeres	Ensayo clínico controlado aleatorizado	6 meses de TRH oral (0,625 mg de estrógeno conjugado + 0,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) y 6 meses de placebo	12 meses	El tratamiento con TRH oral combinada más antihipertensivo provocó una pequeña disminución de la masa ventricular izquierda sin ningún efecto significativo sobre la presión arterial
Kawecka-Jaszcz et al. ³⁵	2002	Polonia	Evaluar el efecto de la TRH sobre la presión arterial, el metabolismo de los hidratos de carbono y el perfil de lípidos en mujeres posmenopáusicas con hipertensión arterial primaria	76 mujeres	Ensayo clínico controlado aleatorizado	17β-estradiol, acetato de noretisterona transdérmica	12 meses	La presión arterial no se vio alterada, el perfil lipídico se vio favorecido y además se encontró que la TRH no afecta el metabolismo de los hidratos de carbono

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (*continuación*)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
Palacios et al. ²¹	2006	España	Evaluar los beneficios potenciales de la drospirenona como componente progestágeno en la TRH en mujeres posmenopáusicas	No aplica	Revisión bibliográfica	17β-estradiol 1 mg y drospirenona 2 mg	No aplica	La combinación de drospirenona 2 mg y 17β-estradiol 1 mg ha demostrado tener efectos positivos en el peso corporal y la presión arterial en ensayos clínicos, probablemente debido a las propiedades antiandrogénicas de la drospirenona
Boldo y White ²²	2011	EE.UU.	Informar sobre los efectos de los anticonceptivos orales y la THR en la presión arterial en mujeres	No aplica	Revisión bibliográfica	Estrógeno conjugado/medroxiprogesterona en varias dosis (0,625 mg/2,5 mg, 0,45 mg/1,5 mg, 0,3 mg/1,5 mg) 17β-estradiol+drospirenona	No aplica	El uso de drospirenona como progestágeno en la TRH posmenopáusica también mostró mejoras en el control de la presión arterial debido a su efecto antiminerlocorticoide
Mueck y Seeger ²⁶	2004	Alemania	Analizar si la TRH tiene un impacto significativo en la presión arterial y si existen riesgos asociados a la terapia	No aplica	Revisión bibliográfica	No plantea un esquema específico	No aplica	Se muestra que los aumentos en la presión arterial se observan raramente, y en general la TRH reduce la presión arterial. Los datos disponibles no justifican considerar la hipertensión como una contraindicación de la TRH
Preston ²³	2007	EE.UU.	Analizar la relación entre menopausia e hipertensión y explorar las implicancias del esquema propuesto en el riesgo	No aplica	Revisión bibliográfica	17β-estradiol+drospirenona	Variable según cada investigación presentada	La terapia con drospirenona y 17β-estradiol ha demostrado disminuir

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (*continuación*)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
Issa et al. ³⁷	2015	EE.UU.	cardiovascular en mujeres posmenopáusicas	No aplica	Revisión bibliográfica	Variable según cada investigación incluida	Variable según cada investigación incluida	la presión arterial en mujeres posmenopáusicas hipertensas, ya sea administrada sola o en combinación con medicamentos antihipertensivos Se concluye que la evidencia actual aún no respalda un efecto perjudicial de la TRH en mujeres con presión arterial elevada; sin embargo, se requieren estudios adicionales para obtener mejores conclusiones. Las decisiones del uso de la TRH deben basarse en un perfil de riesgo individual y mantener un monitoreo cuidadoso de la presión arterial
Posadzy-Malaczynska et al. ²⁶	2015	Polonia	Evaluar las acciones hemodinámicas y metabólicas de la terapia de estrógeno más progesterina en mujeres posmenopáusicas hipertensas tratadas con perindopril o hidroclorotiazida; también se estudió un grupo de mujeres posmenopáusicas normotensas	100 mujeres posmenopáusicas hipertensas y 40 normotensas	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Reemplazo hormonal combinado con parches transdérmicos que liberan 17β-estradiol y noretisterona	12 meses	En mujeres posmenopáusicas normotensas, la terapia transdérmica de estrógeno más progesterina aumenta el flujo plasmático renal y la sensibilidad a la insulina, y disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles séricos de ácido úrico.

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (*continuación*)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
Chiu y Lind ³⁸	2013	Australia	Evaluar el uso de TRH y su impacto en la salud cardiovascular	Variable según cada estudio incluido	Revisión bibliográfica	Variable según cada estudio incluido	Variable según cada estudio incluido	Tanto el perindopril (4 mg/día) como la hidroclorotiazida (25 mg/día) demostraron una eficacia similar en la reducción de la presión arterial en mujeres posmenopáusicas hipertensas. La TRH combinada de estrógeno y progesterona puede ser considerada como una opción para evitar los efectos adversos metabólicos y hemodinámicos de los diuréticos tiazídicos en estas mujeres.
Haines y Farrell ³⁹	2010	Asia/Pacífico	Resumir la evidencia disponible y proporcionar un algoritmo de TRH personalizado según el riesgo cardiovascular y	No aplica	Revisión de expertos	No plantea esquema específico	No aplica	El enfoque personalizado de la TRH de acuerdo con el riesgo cardiovascular puede

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (continuación)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
Cannoletta y Cagnacci ²⁴	2014	Italia	también para mujeres con diabetes Determinar los efectos de la administración de estrógenos y TRH en el control de la presión arterial en mujeres posmenopáusicas	No aplica	Revisión bibliográfica	Oral: E2 valerato (4 mg y 10 mg) + prasterona enantato (200 mg) CEE E2 solo o en asociación secuencial con acetato de noretisterona transdérmico Drospirenona + 17β-estradiol Transdérmico: Estradiol solo Estradiol + acetato de medroxiprogesterona	No aplica	generar beneficios para la salud del corazón, al mismo tiempo que se abordan los síntomas de la menopausia Concluye que los estrógenos como progestágenos influyen en la vasodilatación y regulación de la presión arterial, y la evidencia señala que cuanto antes se emplee la TRH mejores serán los resultados La mayoría de los progestágenos no afectan o favorecen el efecto hipotensor de los estrógenos, pero se señala que la drospirenona es el progestágeno que parece tener los mejores efectos antihipertensivos cuando se utiliza en combinación con estrógenos
Suzuki y Kondo ²⁶	2013	Japón	Discutir la posibilidad de utilizar la velocidad del pulso como un marcador sustituto de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas	Variable según cada estudio incluido.	Revisión bibliográfica	CEE + más acetato de medroxiprogesterona oral 17β-estradiol (50 µg/día) y acetato de noretisterona Estradiol transdérmico continuo (50 µg/día) +	No aplica	La terapia oral con CEE tuvo efectos en los biomarcadores en las mujeres posmenopáusicas, incluyendo reducción

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (*continuación*)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
Posadzy-Malaczynska et al. ²⁷	2019	Polonia	Evaluar el efecto de la TRH en los niveles séricos de ácido úrico y sus precursores, así como la excreción renal de ácido úrico en mujeres hipertensas posmenopáusicas tratadas con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un diurético tiazídico	140 mujeres posmenopáusicas: 100 hipertensas y 40 normotensas del grupo control	Ensayo clínico controlado aleatorizado	acetato de medroxiprogesterona cíclico (10 mg/día) 17β-estradiol + noretisterona transdérmica	12 meses	en MCP-1, moléculas de adhesión celular, colesterol total y colesterol de LDL, y un aumento en los niveles de PCR de alta sensibilidad, metaloproteínasa de matriz-9, triglicéridos y colesterol de HDL La terapia combinada de estrógeno y progestágeno previene la hiperuricemia en el tratamiento antihipertensivo con diuréticos tiazídicos al mejorar la función renal y regular los niveles de ácido úrico y sus precursores
Kaya et al. ⁴⁰	2006	Turquía	Evaluar los efectos a largo plazo de la TRH oral a dosis bajas sobre la presión arterial en mujeres posmenopáusicas hipertensas	66 mujeres	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado	17β-estradiol + didrogesterona	12 meses	La TRH oral a dosis bajas provoca descensos significativos de la presión arterial diurna y nocturna Los resultados respaldan el papel de la privación de estrógenos como un determinante importante de los cambios en la presión arterial en mujeres hipertensas; sin embargo, los resultados de este

(Continúa)

Tabla 2. Extracción de datos, basada en las recomendaciones del Joanna Briggs Institute (continuación)

Autores	Año	País	Objetivo/propósito	Tamaño de muestra	Tipo de estudio	Esquema	Duración del esquema en el estudio	Resultados importantes
								estudio no permiten interpretar de manera definitiva los efectos hipotensores de la TRH en mujeres hipertensas posmenopáusicas, por lo que se requieren estudios prospectivos, aleatorizados y de gran tamaño para aclarar su relevancia pronóstica, los cuales tengan relevancia en la práctica clínica

CEE: estrógeno de equino conjugado; EE.UU.: Estados Unidos de América; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; TRH: terapia de reemplazo hormonal; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

sus elementos a evaluar en cada uno de ellas, los que son igualmente importantes en el momento de la prescripción de los medicamentos para cada mujer en particular.

Con relación al riesgo cardiovascular, las asociaciones encontradas señalan que hay un avance en los conocimientos respecto a los efectos que pueden tener las TRH-THM en la salud cardiovascular de las mujeres climatéricas, destacando que los esquemas combinados tienen efectos beneficiosos en mujeres con hipertensión, lo que se contrapone a lo señalado en estudios sobre recomendaciones en TRH-THM, las cuales dan como contraindicación el uso de terapia hormonal en mujeres hipertensas²⁹.

En cuanto a los efectos metabólicos, se encontró que la TRH-THM combinada aumenta el flujo plasmático renal y la sensibilidad a la insulina, y reduce los niveles séricos de ácido úrico. Además, se observó que la TRH-THM con CEE tiene efectos sobre biomarcadores, incluyendo la reducción de MCP-1, moléculas de adhesión celular y colesterol, y el aumento de la proteína C reactiva, la metaloproteína 9, los triglicéridos y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad²⁸. Esto evidencia que con la utilización de este tipo de TRH-THM se podría ver una mejoría de los síntomas por los cambios metabólicos propios de la menopausia⁴.

Los esquemas terapéuticos más estudiados y con mejores resultados son los hormonales combinados, lo que evidencia y señala la funcionalidad y los beneficios que las mujeres hipertensas podrían obtener de estas TRH-THM.

En relación con las vías de administración de la TRH-THM, se encontró que la vía transdérmica parece ser más beneficiosa para la presión arterial en comparación con otras vías de administración, siendo el esquema de 17β-estradiol + acetato de noretisterona el más estudiado y con mejores resultados dentro de esta vía en particular^{20,26}.

Asimismo, de los esquemas terapéuticos estudiados, se destaca el uso de 17β-estradiol + drospirenona, debido al efecto antimineralocorticoide de la drospirenona, lo que la convierte en la progestina que parece tener los mejores efectos antihipertensivos.

El esquema de 17β-estradiol + drospirenona ha demostrado efectos beneficiosos en la reducción de la presión arterial, atribuidos a la acción antimineralocorticoide de la drospirenona, similar a la de la espironolactona^{16,41,42}. Sin embargo, la evidencia sobre su seguridad a largo plazo en el tejido mamario es limitada. En contraste, el estudio *Women's Health Initiative*

Tabla 3. Hormonas utilizadas en los esquemas de TRH-THM

Hormonas	N.º de estudios en los que se utilizó	%	Vía de administración	Número absoluto	%
Estrógenos	5	15,15%	Transdérmica	2	40%
			Oral	3	60%
Progesterona	0	0%	N/A	0	0%
Combinadas	23	69,7%	Transdérmica	8	34,78%
			Oral	8	34,78%
			N/E	7	30,43%
N/E	5	15,15%	N/A	5	100%

N/A: no aplica; N/E: no específica.

Tabla 4. Esquemas de TRH-THM utilizados

Esquemas	N.º de estudios en los que se utilizó	%	Vía de administración	Número absoluto	%
17β-estradiol solo	3	9,09%	Transdérmica	2	66,6%
			Oral	1	33,3%
17β-estradiol + drospirenona	7	21,21%	Transdérmica	1	14,28%
			Oral	1	14,28%
			N/E	5	71,42%
CEE + medroxiprogesterona	5	15,15%	Oral	5	100%
No se especifica	5	15,15%	N/A	5	N/A
17β-estradiol + acetato de noretisterona	6	18,19%	Transdérmica	5	83,33%
			N/E	1	16,66%
CEE solo	2	6,06%	Oral	2	100%
CEE + progesterona micronizada	1	3,03%	Oral	1	100%
Valerato de estradiol + enantato de progesterona	1	3,03%	Oral	1	100%
17β-estradiol + acetato de medroxiprogesterona	2	6,06%	Transdérmica	2	100%
17β-estradiol + didrogesterona	1	3,03%	N/E	1	100%

CEE: estrógeno de equino conjugado; N/A: no aplica; N/E: no específica.

encontró que el uso de CEE en combinación con acetato de medroxiprogesterona se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de mama tras 5 años de uso⁴². No obstante, en el grupo que utilizó CEE solo, sin progestágenos, se observó una reducción del riesgo de cáncer mamario⁴³. A la fecha no existen estudios de gran escala que evalúen directamente la seguridad a largo plazo de la drospirenona en el tejido mamario, lo que resalta la necesidad de investigaciones adicionales para esclarecer su perfil de riesgo en este contexto.

Se encontraron asociaciones entre diferentes estudios incluidos en esta revisión de alcance, lo que avala la evidencia por la consistencia entre estos.

Conclusiones

Esta revisión de alcance proporciona evidencia sobre las hormonas utilizadas en las TRH-THM en mujeres climatéricas hipertensas, destacando la prevalencia de las terapias combinadas, en las cuales se

identificaron asociaciones beneficiosas en la salud cardiovascular de las mujeres hipertensas. Se destaca la importancia de considerar la vía de administración y los esquemas terapéuticos específicos en la TRH-THM. La terapia con 17 β -estradiol + drospirenona fue el esquema que más se utilizó, seguido de 17 β -estradiol + acetato de noretisterona; ambos tuvieron resultados prometedores en relación al riesgo/beneficio en la salud de las mujeres hipertensas, lo cual podría señalar un avance en el conocimiento y el uso clínico de estos medicamentos. Sin embargo, en cinco de los siete estudios sobre el esquema con drospirenona no se indica la vía de administración, lo que genera la necesidad de realizar nuevos estudios que comparen las diferentes vías de administración de este esquema en específico. Por otro lado, en el esquema con acetato de noretisterona se indica que la vía transdérmica es la que ofrece mejores resultados respecto a la disminución de la presión arterial. Asimismo, se visualiza la necesidad de realizar más investigaciones sobre TRH-THM en mujeres hipertensas y con patologías cardiovasculares para obtener resultados concluyentes y así definir los enfoques óptimos para su correcto uso clínico.

Respecto a las limitaciones del estudio, cabe señalar la escasa disponibilidad de datos y estudios científicos provenientes de Chile y de la región Sudamericana, la existencia de estudios seleccionados que no plantean esquemas específicos, y la falta de especificaciones en las vías de administración de los esquemas de TRH-THM planteados.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Torres-Jiménez AP, Torres-Rincón JM. Climaterio y menopausia. *Rev Fac Med (México)*. 2018;61:51-8.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al.; STRAW +10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15:105-14.
- Ministerio de Salud de Chile, Gobierno de Chile. Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS). 2014. 120 p. Disponible en: <https://www.endogin.org/OT-CLIMATERIO2013Minsal.pdf>.
- Martín-Aragón S, Benedí J. Terapia hormonal de reemplazo. Enfoque en la menopausia. *Farmacia Profesional*. 2009;23:52-7.
- Chedraui P, Blümel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas*. 2008;61:323-9.
- Ministerio de Salud. Informe Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Estado Nutricional. Santiago de Chile; 2018, 15 p. Disponible en: <https://goo.gl/oe2iVt>.
- Ministerio de Salud de Chile. Guía clínica: Hipertensión arterial primaria o esencial en personas de 15 años y más. Serie Guías MINSAL. 2010. 1-63 p. Disponible en: <http://www.minsal.gov.cl/portal/url/item/7220fdc-4341c44a9e04001011f0113b9.pdf>.
- Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielen JM, Shuster LT. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health*. 2014;6:47-57.
- Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HPG, Strelow F, Heinemann LAJ, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:45.
- Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:28.
- Dinger J, Zimmermann T, Heinemann LA, Stoehr D. Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:32.
- Aedo S, Schiattino I, Cavada G, Porcile A. Quality of life in climacteric Chilean women treated with low-dose estrogen. *Maturitas*. 2008;61:248-51.
- Chuni N, Sreeramareddy CT. Frequency of symptoms, determinants of severe symptoms, validity of and cut-off score for Menopause Rating Scale (MRS) as a screening tool: a cross-sectional survey among midlife Nepalese women. *BMC Womens Health*. 2011;11:3.
- Ministerio de Salud. Estado de implementación de la Orientación Técnica de Climaterio en Atención Primaria de Salud. 2017. Disponible en: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.camara.cl%2FverDoc.aspx%3FprmID%3D114326%26prmTIPO%3DDOCUMENTOCOMISION&wdOrigin=BROWSELINK>.
- Aromataris E, Munn Z, editores. JBI Manual for evidence synthesis. JBI; 2020. Disponible en: <https://synthesismanual.jbi.global>.
- Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:368-76.
- White WB. Drospirenone with 17 β -estradiol in the postmenopausal woman with hypertension. *Climacteric*. 2007;10(Suppl 1):25-31.
- Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Sakamaki T, et al. Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure in Japanese hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2003;26:369-76.
- Stevenson JC. A new hormone replacement therapy containing a progestogen with anti-mineralocorticoid activity. *Br Menopause Soc J*. 2006;12(1 Suppl):8-10.
- Preston RA. Comparative effects of conventional vs. novel hormone replacement therapy on blood pressure in postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12(Suppl 1):66-70.
- Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*. 2006;55:297-307.
- Boldo A, White WB. Blood pressure effects of the oral contraceptive and postmenopausal hormone therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40:419-32.
- Preston RA. Effects of blood pressure reduction on cardiovascular risk estimates in hypertensive postmenopausal women. *Climacteric*. 2007; 10(Suppl 1):32-41.
- Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health*. 2014;6:745-57.

25. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod.* 2003;18:866-70.
26. Posadzy-Malaczynska A, Rajpold K, Woznicka-Leskiewicz L, Marcinkowska J. Hemodynamic and metabolic effects of estrogen plus progestin therapy in hypertensive postmenopausal women treated with an ACE-inhibitor or a diuretic. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:38-50.
27. Posadzy-Malaczynska A, Rajpold K, Woznicka-Leskiewicz L, Marcinkowska J. Reversal of an unfavorable effect of hydrochlorothiazide compared to angiotensin converting enzyme inhibitor on serum uric acid and oxypurine levels by estrogen-progestin therapy in hypertensive postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2019;35:1687-97.
28. Suzuki H, Kondo K. Pulse wave velocity in postmenopausal women. *Pulse.* 2013;1:4-13.
29. Parra M, Lagos N, Levancini M, Villarroel M, Pizarro E, Vanhauwaert P, et al. Menopausia y terapia hormonal de la menopausia: las recomendaciones 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago - Sociedad Italiana de la Menopausia y Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018; 83:527-50.
30. Hognert H, Ghanoum B, Gustafsson H, Milsom I, Manhem K. Acute effects of transdermal 17 β -estradiol on hemostatic variables after 24-hour treatment. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8:239-43.
31. Sumino H, Ichikawa S, Takahashi T, Sakamoto H, Goto-Onozato K, Koya S, et al. Conjugated estrogen plus medroxyprogesterone does not impair blood rheological properties in hypertensive postmenopausal women. *Maturitas.* 2006;53:306-14.
32. Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, Olszanecka A, Rajzer M, Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;16:509-16.
33. Lee DY, Kim JY, Kim JH, Choi DS, Kim DK, Koh KK, et al. Effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure in postmenopausal Korean women. *Climacteric.* 2011;14:92-9.
34. Manhem K, Ghanoum B, Johansson M, Milsom I, Gustafsson H. Influence of chronic hormone replacement therapy on left ventricular mass and serum-ACE activity. *Blood Press.* 2010;19:295-300.
35. Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, Dembińska-Kieć A, Olszanecka A, Zdzienicka A. Insulin resistance and lipids in hypertensive women on hormone replacement therapy. *Blood Press.* 2002;11:28-34.
36. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;49:189-203.
37. Issa Z, Seely EW, Rahme M, Fuleihan GE-H. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause.* 2015;22:456-68.
38. Chiu CL, Lind JM. Menopausal hormone therapy: examining cardiovascular and clinical impacts of treatment. *Future Cardiol.* 2013;9:427-35.
39. Haines CJ, Farrell E. Menopause management: a cardiovascular risk-based approach. *Climacteric.* 2010;13:328-39.
40. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B, Akgün G. The long-term effects of low-dose 17 β -estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric.* 2006; 9:437-45.
41. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2004; 47:277-83.
42. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304:1684-92.
43. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:476-86.

Retención de productos de la concepción: revisión y propuesta de un algoritmo de manejo

Retained products of conception: review and proposal of management algorithm

María J. Vergara-López¹, Cynthia Catalán², Javier Sandoval² y Claudia Celle^{2*}

¹Departamento de Obstetricia; ²Departamento de Ginecología. División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Resumen

Introducción: La retención de productos de la concepción corresponde a la presencia de tejido trofoblástico en la cavidad uterina tras un evento obstétrico, frecuentemente asociada a hallazgos en el Doppler color, y puede conllevar complicaciones significativas. Sin embargo, existe confusión en la terminología y el manejo de estas pacientes. **Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de responder cinco interrogantes: 1) criterios diagnósticos ecográficos; 2) definición y diferencias en conceptos asociados a la vascularización; 3) otras herramientas diagnósticas; 4) uso de Doppler; y 5) manejo. **Resultados:** La vascularización aumentada en contexto de restos de la concepción se debe describir bajo el término «aumento de la vascularización miometrial». La evaluación ecográfica es una herramienta fundamental, ayudando en la consejería y la planificación quirúrgica. El uso del pico sistólico se ha desestimado. Existen distintas alternativas de manejo. A partir de la revisión, se propone un algoritmo de manejo. **Conclusión:** El uso de la clasificación de Gutenberg puede ser útil para orientar el manejo. Falta evidencia de mayor calidad para definir la mejor alternativa terapéutica, por lo que es fundamental la decisión conjunta e informada con la paciente; sin embargo, tanto el manejo expectante como la resolución histeroscópica parecen ser alternativas seguras.

Palabras clave: Histeroscopia. Ecografía Doppler color. Productos retenidos de la concepción. Metrorragia.

Abstract

Introduction: Retained products of conception corresponds to the presence of trophoblastic tissue in the uterine cavity after an obstetric event, frequently associated with enhanced vascularization at Doppler color ultrasonography, and it can lead to significant complications. However, there is still confusion in the terminology used and in the management of these patients. **Method:** A literature search was performed to answer five questions: 1) ultrasound diagnostic criteria; 2) definition and differences in concepts associated with vascularization; 3) other diagnostic tools; 4) use of Doppler; and 5) management. **Results:** Increased vascularization in context of retained products of conception should be described with the term “enhanced myometrial vascularization”. Ultrasound evaluation is a fundamental tool for counseling and surgical planning. The use of peak systolic velocity has been discouraged. There are different alternatives for management. Based on the review, a management algorithm is proposed. **Conclusion:** Gutenberg classification may be useful to guide management. There is insufficient evidence to determine the best therapeutic alternative, so it is essential to make a joint and informed decision with the patient, however, expectant management and hysteroscopic resolution seem to be safe alternatives.

Keywords: Hysteroscopy. Doppler color ultrasonography. Retained products of conception. Metrorrhagia.

*Correspondencia:

Claudia Celle
E-mail: claudiacelle@gmail.com

Fecha de recepción: 22-12-2024

Fecha de aceptación: 11-04-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.24000166

Disponible en internet: 20-05-2026

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):392-400

www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La retención de productos de la concepción (RPOC, *retained products of conception*) se define como la presencia de tejido trofoblástico en la cavidad uterina tras un aborto u otro evento obstétrico^{1,2}. Su presentación clínica es variable, manifestándose con sangrado genital, dolor abdominal o incluso como un hallazgo en la ecografía en pacientes asintomáticas^{1,2}. Esta condición puede llevar a complicaciones significativas a corto y largo plazo, como infección, hemorragia, adherencias uterinas y alteración en la fertilidad, por lo que su diagnóstico y tratamiento cobran real importancia¹. Sin embargo, los criterios diagnósticos para definir esta condición aún no se encuentran bien definidos, y si bien clásicamente se ha utilizado el grosor endometrial mediante ecografía, los valores de corte reportados en la literatura son variables^{3,4}.

Por otro lado, es frecuente encontrar vascularización aumentada en la evaluación con Doppler color de RPOC, describiéndose esta como «aumento de la vascularización miometrial» (EMV, *enhanced myometrial vascularity*), hallazgo que por mucho tiempo se catalogó erróneamente como malformación arteriovenosa (MAV)⁴⁻⁶. Es así que el uso del Doppler color ha cobrado una gran relevancia, siendo un factor clave para orientar el diagnóstico y el tratamiento⁴.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre la RPOC enfocada en su diagnóstico y su tratamiento, con el objetivo de proponer un algoritmo de manejo que se adapte a nuestra realidad chilena y pueda ser utilizado en la práctica diaria, permitiendo estandarizar la atención de las pacientes con sospecha de retención de restos tras una pérdida reproductiva temprana (aborto).

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google Scholar utilizando los siguientes términos: “RPOC”, “retained products of conception”, “diagnosis”, “enhanced myometrial vascularity”; “ultrasonography”, “pregnancy”, “retained products of conception”, “peak systolic velocity”, “Doppler”, “chorionic gonadotropin levels after abortion”, “contraception”, “progesterone”, “hysteroscopy”, “management” y “curettage”.

Se incluyeron todo tipo de estudios desde el año 2000 hasta el año 2023, en idioma español o inglés. Los artículos encontrados fueron filtrados por título y resumen. Se privilegiaron los trabajos más recientes. Los estudios seleccionados fueron revisados

en extenso por los autores y se incluyeron aquellos que permitieran responder las siguientes interrogantes: 1) criterios ecográficos para diagnóstico de RPOC; 2) definición y diferencias entre EMV y MAV; 3) Doppler y uso de pico sistólico (PS); 4) otras herramientas diagnósticas; y 5) manejo.

Tras la redacción del texto se agregaron tres nuevas referencias^{2,6,7} publicadas posterior a la búsqueda bibliográfica inicial.

Resultados

Criterios ecográficos para diagnóstico de RPOC

La ecografía es la técnica de elección para el diagnóstico². Si bien la descripción es heterogénea y no existe consenso en su diagnóstico ecográfico, la correcta descripción endometrial guiada por las definiciones del grupo IETA (*International Endometrial Tumor Analysis*) debe hacer sospechar su presencia. En la evaluación ecográfica en escala de grises se puede observar un endometrio engrosado heterogéneo o hiperecogénico, en ocasiones sumado a focos de color en el miometrio en conexión con el endometrio en la evaluación con Doppler color^{2,8}.

La evaluación del grosor endometrial como característica única no debe ser utilizada como predictor de sangrado ni para definir la necesidad de intervenciones quirúrgicas, ya que no existe consenso internacional en el valor de corte y no existe evidencia sólida sobre su utilidad clínica³. Un estudio prospectivo observacional que incluyó 1355 pacientes con sospecha de RPOC, correlacionó el grosor endometrial preoperatorio con el resultado histopatológico en 128 pacientes tras la intervención quirúrgica. El análisis evidenció que el punto de corte > 15 mm, clásico valor utilizado en nuestra práctica clínica, presentó un LR (*Likelihood Ratio*) positivo de 1,18 (IC 95%: 0,72-1,95) y un LR negativo de 0,84 (IC 95%: 0,52-1,35), por lo cual carece de utilidad para predecir la presencia de vellosidades coriales⁹.

Definición y diferencias entre EMV y MAV

Históricamente, la literatura no distinguía entre MAV y lo que actualmente conocemos como EMV para describir el aumento de vascularización al Doppler color en la evaluación ecográfica de restos de la concepción. Sin embargo, la literatura contemporánea las define como afecciones fisiopatológicamente diferentes, con cursos clínicos y estrategias terapéuticas distintas^{5,7}.

La MAV es una causa poco frecuente de sangrado que se caracteriza por comunicaciones anómalas entre vasos arteriales y venosos en el miometrio, ya sea de origen congénito o secundario a eventos traumáticos^{2,7,10,11}. En su evaluación ecográfica se puede observar una lesión miometrial mal definida, con múltiples áreas quísticas que destacan al Doppler color, con vasos de alta velocidad y baja resistencia, en general con velocidades > 50 cm/s^{11,12}. Estas no se resuelven espontáneamente y requieren embolización o cirugía vascular, o ambas^{6,7}.

Por otro lado, el EMV se refiere a los cambios en la vascularización del miometrio posterior a una gestación, los cuales pueden ser transitorios y no confieren un riesgo mayor de sangrado, siendo considerados un proceso fisiológico normal^{6,7,11,12}. La EMV puede llegar a ser muy frecuente, con una prevalencia del 6,3% al 39,4% en las 5-6 semanas posteriores a una pérdida de primer o segundo trimestre⁶. En la evaluación ecográfica se puede observar engrosamiento endometrial, pérdida de la línea media endometrial, zona de la unión anormal y endometrio no uniforme heterogéneo, frecuentemente con áreas quísticas y con vasos tortuosos que protruyen desde el miometrio al endometrio, generando un mosaico de color en el Doppler color, con flujo de baja resistencia y velocidades promedio > 20 cm/s^{6,11,12}.

Debe evitarse utilizar como sinónimos los términos MAV y EMV, dado que su fisiopatología es diferente, así como también por sus implicancias terapéuticas⁷. El antecedente de una gestación intrauterina previa, la caracterización de la vascularización endometrial y miometrial, y el seguimiento, podrían ser de utilidad para esta distinción⁶. El diagnóstico definitivo de MAV requiere una angiografía, que confirmará o descartará la comunicación arteriovenosa aberrante¹².

Doppler y uso del PS

El principal riesgo de las pacientes con RPOC es un sangrado uterino anormal que requiera una intervención mayor, por lo que se ha intentado desarrollar herramientas que permitan predecir el riesgo de sangrado. El uso de Doppler color en la evaluación ecográfica es útil para el diagnóstico de RPOC y puede guiar la conducta clínica¹². En algunos trabajos, el Doppler color y el análisis del PS de velocidad de los vasos miometriales se han correlacionado con el riesgo de sangrado y la necesidad de angiografía y embolización de las arterias uterinas y sus ramas.

En un estudio observacional prospectivo de 30 pacientes con diagnóstico de MAV se realizó

seguimiento ecográfico hasta la resolución o la necesidad de angiografía por sangrado, analizando los distintos parámetros de la ecografía Doppler color (índice de pulsatilidad, índice de resistencia, PS, tiempo promedio a velocidad máxima)¹³. Se vio que las pacientes que presentaban un PS > 83 cm/s eran las de mayor riesgo y requirieron embolización, mientras que aquellas con un PS < 39 cm/s no necesitaron intervención y el manejo expectante fue seguro¹³. Posteriormente, en el estudio Timor-Tritsch et al.¹¹ se describieron valores similares, planteando un manejo expectante seguro con valores de 40-60 cm/s en ausencia de sangrado, y proponían considerar alguna intervención quirúrgica, como embolización de arterias uterinas o histerectomía, con valores > 60-70 cm/s. Por el contrario, en un estudio prospectivo de 18 mujeres con EMV y PS > 60 cm/s (61,0 a 152,6 cm/s, promedio 104,9 cm/s) que se sometieron a resolución quirúrgica, se vio que las pérdidas sanguíneas no se correlacionaron con el valor de PS, con volúmenes que iban de 20 a 1000 ml (promedio 200 ml), y destacando que la paciente con mayor PS (152,6 cm/s) tuvo una pérdida estimada sanguínea de solo 200 ml, mientras que una paciente con PS de 97,9 cm/s fue la que presentó la mayor pérdida estimada (1000 ml), sin complicaciones a largo plazo durante el seguimiento. De este modo, concluyeron que las pacientes con PS elevado podrían someterse de forma segura a un procedimiento quirúrgico para extracción de restos bajo visión ecográfica¹⁴.

En consecuencia, la teoría que de que el PS se correlaciona con el riesgo de sangrado se ha desestimado, por lo que su uso ya no se recomienda para guiar el manejo^{7,10}. Así mismo, el PS no se correlaciona con la intensidad de los síntomas ni con el tiempo de resolución en el seguimiento con manejo expectante en estas pacientes⁶.

Por otro lado, se han elaborado clasificaciones, como la de Gutenberg, basadas en la evaluación ecográfica con Doppler color, que se han correlacionado con los hallazgos en la histeroscopia, lo que permite predecir el sangrado intraoperatorio, orientar el manejo y realizar consejería y una adecuada planificación quirúrgica^{15,16} (Tabla 1).

Otras herramientas diagnósticas

NIVELES SÉRICOS DE SUBUNIDAD BETA DE LA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

La subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) puede permanecer positiva durante

Tabla 1. Clasificación de Gutenberg: patrones ecográficos e histeroscópicos de la retención de productos de la concepción¹⁶

Tipo	Patrón ecográfico	Patrón histeroscópico
0	Masa hiperecogénica avascular	Masa blanquecina sin estructura clara
1	Ecogenicidad diferente con ausencia o mínima vascularización	Vellosidad coriónica bien definida avascular
2	Masa confinada a la cavidad altamente vascularizada	Vellosidad coriónica bien vascularizada
3	Masa altamente vascularizada con miometrio altamente vascularizado	Aneurisma sobre el miometrio del área de implantación

semanas tras un aborto espontáneo. Su monitorización seriada se vuelve de interés en casos de sangrado anormal o dolor, buscando trofoblasto residual viable relacionado, por ejemplo, con embarazo ectópico o enfermedad trofoblástica gestacional¹⁷.

Se ha estudiado la tasa adecuada de disminución de la β -hCG posterior a una pérdida gestacional. En un estudio retrospectivo de 710 pacientes con diagnóstico de aborto se realizó un seguimiento del descenso de la β -hCG hasta su negativización¹⁸. La tasa de disminución dependió sobre todo del valor inicial de la hormona. El análisis estadístico concluyó que tener una tasa de disminución menor del 20% en 48 horas o del 60% en 7 días debe hacer sospechar la presencia de tejido trofoblástico residual (RPOC, embarazo ectópico)¹⁸.

Si bien su negativización no excluye la posibilidad de RPOC (por tejido trofoblástico necrótico sin actividad hormonal), es frecuente que estas pacientes presenten positividad con niveles bajos por varios meses. En un estudio prospectivo de 58 mujeres con diagnóstico de EMV a las 5-6 semanas posteriores a una pérdida gestacional de primer trimestre, la β -hCG fue detectable en un 29,3% de los casos con valores que iban desde 6,2 hasta 2200 IU/L, con una mediana de 30 IU/L⁶. A pesar de que se ha visto que su valor inicial no contribuye significativamente al diagnóstico ni se correlaciona con la gravedad, la caída de los niveles durante el seguimiento sí se correlacionaría con el grado de flujo sanguíneo independientemente del valor inicial¹⁹.

NIVELES DE PROGESTERONA

Un estudio retrospectivo analizó el perfil hormonal (β -hCG, estradiol y progesterona) en mujeres con

RPOC con vascularización y se observó que en las pacientes que se presentaban con sangrado los niveles de progesterona eran significativamente menores que en aquellas con diagnóstico de RPOC que no se presentaron con esta sintomatología¹⁹.

Manejo

Dentro de las opciones terapéuticas propuestas se encuentran el manejo expectante, la dilatación y curetaje (o legrado uterino), la histeroscopia, el uso de terapias hormonales (como anticonceptivos combinados y progestágenos) y el uso de uterotónicos. En caso de emergencia puede ser necesario además el apoyo de radiología intervencionista y embolización.

En relación con el manejo expectante, se espera que el EMV desaparezca a medida que los restos gestacionales se expulsan o reabsorban, por lo que se considera una opción en pacientes sin sangrado abundante⁷. Se han reportado tasas de evacuación completa que van desde el 47% al 90%^{2,15}. Un estudio prospectivo realizado en Londres analizó 2627 pérdidas de primer trimestre, de las cuales 40 (1,52%) presentaron EMV⁵. De estas, 31 pacientes siguieron un manejo expectante y 18 tuvieron una resolución exitosa sin necesidad de reintervención con un tiempo de resolución promedio de 48 días o 6,9 semanas (21 a 84 días, es decir, 3 a 12 semanas), 8 se sometieron a resolución quirúrgica por elección de la paciente y 5 se perdieron en el seguimiento⁵. El trabajo concluye que el manejo expectante es una opción segura, ya que ninguna de las pacientes requirió manejo de emergencia, embolización o transfusión sanguínea⁵. Del mismo modo. En el estudio Xholli et al.⁶ se realizaron un seguimiento a 58 pacientes con diagnóstico de EMV y observaron resolución espontánea en 45 casos, con un tiempo promedio de resolución de $4,7 \pm 2,4$ semanas desde el diagnóstico y $10 \pm 2,4$ semanas desde la expulsión del saco gestacional, con un rango de 7 a 16 semanas. En este estudio, 11 pacientes se perdieron en el seguimiento y solo en dos se realizó manejo quirúrgico por solicitud de la paciente debido a malestar pélvico⁶. Dada la alta tasa de resolución espontánea, concluye que el manejo expectante sería una opción confiable⁶.

Por su parte, el manejo quirúrgico sería una alternativa más rápida con resolución del EMV y sangrado inmediatamente posterior a la extracción de los restos; sin embargo, se recomienda solo en casos de sangrado abundante o persistente, o si la presencia de tejido retenido persistente limita el deseo reproductivo^{7,14}.

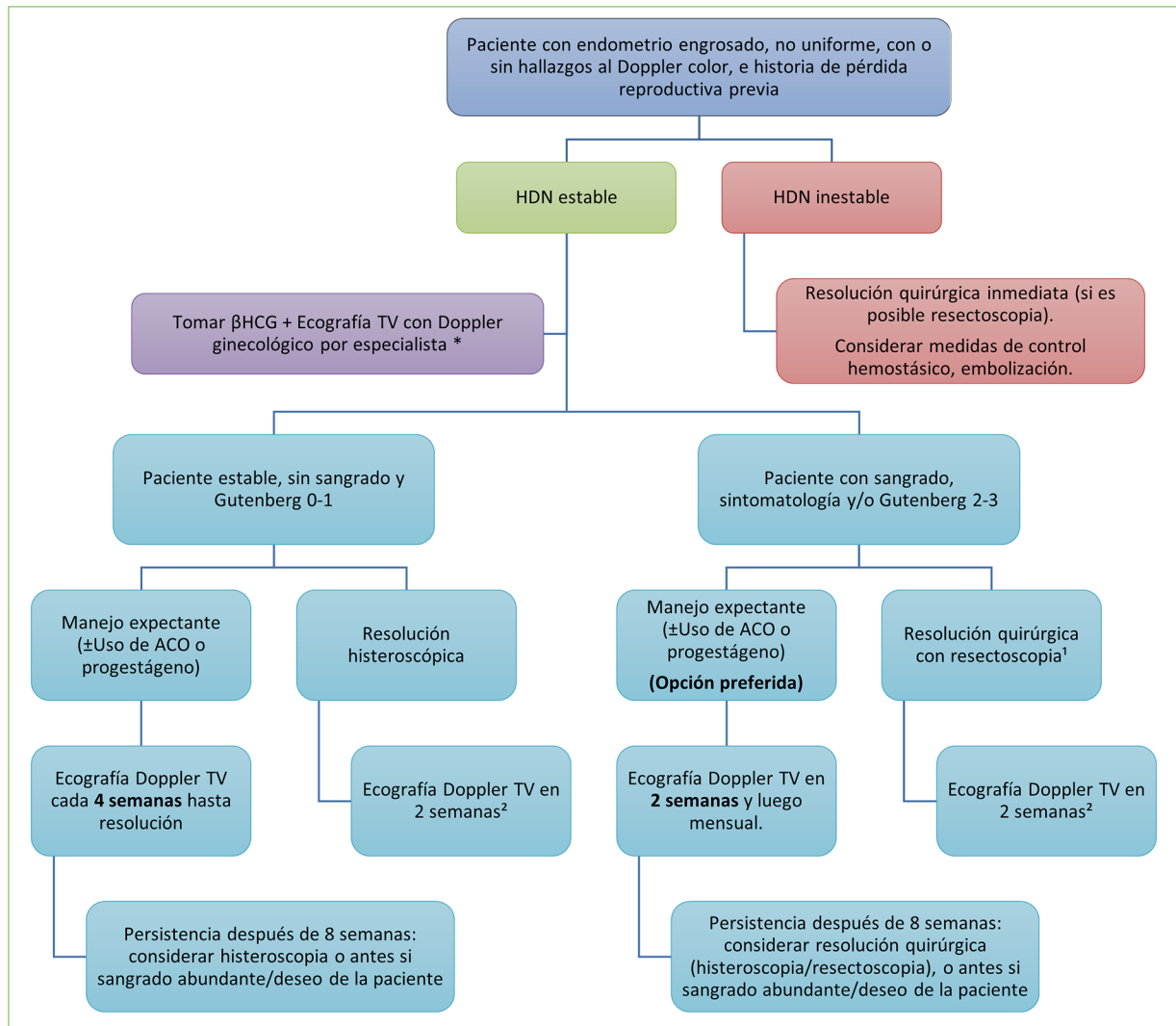


Figura 1. Algoritmo de manejo de la retención de productos de la concepción. ¹De preferencia, intentar la extracción de los restos sin uso de energía; sin embargo, se debe contar con disponibilidad de energía mono- o bipolar por mayor riesgo de adherencia de los restos y sangrado. ²Ecografía para evaluar la vascularización miometrial. *La medición del PS puede considerarse, por ejemplo, en contexto de investigación. ACO: anticonceptivo oral combinado; β-hCG: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana; HDN: hemodinámicamente; TV: transvaginal

Dentro de las opciones de manejo activo más habituales se encuentran la dilatación y curetaje y la histeroscopia, siendo esta última la alternativa que ha ganado mayor protagonismo con el paso del tiempo²⁰, debido a que la dilatación y curetaje es un procedimiento ciego, asociado a complicaciones como perforación uterina, extracción incompleta de restos y formación de adherencias que pueden afectar la fertilidad futura^{7,15,21}. Por otro lado, la histeroscopia permite el diagnóstico, además de ser menos invasiva y realizada bajo visión directa, lo que llevaría a menor daño endometrial y extracción dirigida y precisa de los restos,

confirmando visualmente su extracción completa, reduciendo el riesgo de requerir una nueva intervención quirúrgica por persistencia de estos^{15,16,21}. En un reporte de 53 casos en Uruguay, la evacuación fue completa en el 100% de los casos con histeroscopia y no se reportaron complicaciones en ninguna de las pacientes tratadas¹⁵. Del mismo modo, un estudio prospectivo observacional en un hospital terciario, en el cual se realizó un protocolo de manejo expectante por 6 semanas y posterior histeroscopia de forma ambulatoria en las pacientes que persistían con retención de restos, se reportó, de un total de 52 histeroscopias, la

remoción completa de los restos en un solo procedimiento en un 98,1% de los casos, sin complicaciones en el 90,4% (presentándose solo una perforación uterina), y la satisfacción global de las usuarias fue de 8,9 (de un total de 10 puntos). No obstante, es importante destacar que el procedimiento fue realizado por ginecólogos expertos en histeroscopia y con un histeroscopio con sistema especial de remoción de tejido, y que la mayoría de las pacientes (63,5%) tenían vascularización mínima o ausente en los restos en la ecografía²¹. Así mismo, un grupo israelí describió un protocolo de seguimiento clínico y ecográfico de RPOC posparto²⁰. Si existían hallazgos sospechosos de RPOC a las 6-8 semanas posparto se ofrecía manejo quirúrgico con histeroscopia²⁰. El porcentaje de mujeres que requirió manejo quirúrgico fue bajo (cerca del 5%), y en el último tiempo, en el que se utilizó mayormente histeroscopia, se reportaron menos adherencias uterinas, pero coincidiendo con una mayor utilización de barreras antiadhesión en este periodo²⁰. Alonso Pacheco et al.¹⁶ realizaron una revisión retrospectiva de su experiencia en el manejo de la RPOC con histeroscopia utilizando la clasificación de Gutenberg, y encontraron una diferencia significativa en el uso de energía monopolar en aquellos casos con Gutenberg 2-3 (en comparación con los Gutenberg 1-2), principalmente por la adherencia de los restos a la pared uterina y el sangrado. No se reportaron complicaciones intraoperatorias y todas las pacientes tuvieron resolución sintomática y ecográfica, por lo que también concluyen que la histeroscopia es segura y altamente exitosa, incluso en aquellos casos que parecen más complejos (Gutenberg 2-3); sin embargo, es importante destacar que todas las histeroscopias fueron realizadas por el mismo operador¹⁶. Por otro lado, el estudio de Groszmann et al.¹⁰ indica que la dilatación y curetaje bajo visión ecográfica podría ser una alternativa segura y aceptable, a partir de una serie de 31 pacientes con RPOC y EMV, de las que 28 se sometieron a este procedimiento con pérdidas estimadas sanguíneas máximas de 400 ml, sin necesidad de medidas adicionales para manejar el sangrado ni aparición de complicaciones posoperatorias.

Aun así, la evidencia al respecto no es concluyente, y a pesar de que los estudios retrospectivos han mostrado beneficios de la histeroscopia por sobre el curetaje, en una revisión sistemática realizada en 2019 para comparar resultados a corto y largo plazo con ambas técnicas no se encontraron estudios aleatorizados controlados, y se halló un importante nivel de sesgo en los

estudios que no permitió establecer conclusiones confiables en favor de una u otra técnica^{20,22}.

En caso de sangrado persistente se debe sospechar la persistencia de restos en la cavidad, lo que destaca la importancia de elegir una técnica quirúrgica que asegure la remoción completa de los restos, para lo cual la correcta identificación de la ubicación de estos, con la ayuda de la ecografía y visualización histeroscópica, sería fundamental⁷. En ausencia de restos visibles se pueden utilizar medidas habituales para mejorar la hemostasia y la contracción uterina, como masaje uterino, uterotónicos, ácido tranexámico y balón intrauterino⁷. La necesidad de embolización, como medida de salvataje, es excepcional⁷.

Por otra parte, se ha reportado el uso de terapias hormonales, con distintos esquemas y en estudios poco comparables entre sí. Un estudio retrospectivo analizó el perfil hormonal y el uso de estrógeno con progesterona en 35 pacientes con retención de restos placentarios vascularizados, reportando que, de las 30 mujeres que se presentaron con sangrado, 27 lo resolvieron: un 73% tras el primer curso de tratamiento y un 17% tras presentar sangrado por privación tras un primer curso de tratamiento, siendo este sangrado insuficiente para requerir otras intervenciones terapéuticas¹⁹. Además, un 71% de las pacientes resolvieron la hipervascularización al Doppler color tras presentar sangrado por privación al completar el primer curso de tratamiento, sin requerir mayores intervenciones, y alcanzando una normalización de la β -hCG en promedio a los 24,5 días (rango: 9-88 días)¹⁹. La mayoría de las pacientes resolvieron con un solo curso de tratamiento, pero en este trabajo era posible administrar un segundo curso¹⁹. En esta misma línea, otro estudio que incluyó 30 pacientes con MAV posterior a un aborto reportó la resolución completa de los síntomas tras un curso de 3 semanas de terapia con progestágenos en el 56,7% de las pacientes, mientras que el 43,3% persistieron sintomáticas y requirieron un segundo curso de progestágeno (noretindrona por vía oral)²³. De esta forma, el 90% lograron la resolución de la alteración vascular en el seguimiento ecográfico, con buena tolerancia al tratamiento y sin efectos adversos mayores reportados²³. Solo tres pacientes persistieron sintomáticas a los 2 meses de seguimiento y requirieron angiografía con embolización, todas ellas con un PS > 87 cm/s en la evaluación ecográfica²³. De esta forma, los autores concluyen que la noretindrona podría ser una alternativa al manejo quirúrgico en casos con PS < 83 cm/s, pero se requieren más estudios²³. Es importante destacar que este fármaco no se encuentra

disponible aún en nuestro país. Por otro lado, en un estudio retrospectivo se trató a 12 mujeres con RPOC posterior a embarazo de primer trimestre con pastillas anticonceptivas (0,03 mg de etinilestradiol + 0,15 mg de desogestrel) por 3 semanas, logrando solo un 75% de expulsión exitosa de los restos tras el tratamiento, pero con persistencia de los restos en las pacientes con flujo positivo en el Doppler color²⁴. Este último estudio, sin embargo, incluyó pacientes con manejo expectante de aborto de tan solo 2 semanas de duración o que recibieron manejo con misoprostol que describen frustró, sin especificar el esquema recibido²⁴.

Por último, dentro de las alternativas se ha reportado el tratamiento médico con agentes uterotónicos como el misoprostol, a dosis de 200 µg por vía oral o sublingual cada 8 horas por 6 dosis, con una tasa de falla del 7%¹⁵.

En resumen, el manejo expectante ha mostrado ser una opción segura, con tasas de éxito de hasta el 90%. El manejo quirúrgico ofrece la resolución más rápida del EMV y del sangrado, y cobra mayor importancia en casos de metrorragia abundante o persistente, o si hay interferencia con la fertilidad a corto plazo. Si bien la evidencia no es concluyente, la histeroscopia ofrece beneficios en comparación con el legrado uterino. Falta más información para respaldar el uso de terapias hormonales, pero podrían ser una alternativa a considerar para el manejo sintomático considerando su bajo riesgo perfil de riesgo.

La elección entre estas distintas opciones dependerá de la clínica de la paciente y principalmente de los hallazgos ecográficos. Para las pacientes con sangrado genital significativo, el tratamiento de urgencia no es discutible; sin embargo, en las pacientes estables, el tratamiento expectante parece ser seguro.

En la [figura 1](#) se muestra un algoritmo propuesto para el manejo de RPOC con base a la revisión realizada.

Discusión

La pérdida reproductiva conlleva un gran impacto para la paciente y su familia, no solo en el aspecto biomédico, sino también en lo psicosocial, lo cual puede verse exacerbado en escenarios donde el proceso adquiera un curso más prolongado, como ocurre en la RPOC. Por ello, el conocimiento de esta condición y de su adecuado manejo es de gran relevancia para evitar errores diagnósticos y sobretratamientos, y para reducir la incertidumbre en las pacientes. Además, la RPOC puede llevar a complicaciones médicas significativas a corto y largo plazo, como infección, hemorragia, adherencias uterinas y alteración en la fertilidad.

En este contexto, la elaboración de un algoritmo de manejo enfocado en el diagnóstico y el tratamiento, basado en la evidencia disponible, que pueda ser aplicado en nuestra práctica diaria, es fundamental.

A partir de la revisión realizada es posible concluir que, para un diagnóstico certero y una terapia más adecuada, es necesaria la familiarización con conceptos como EMV (y su diferenciación de MAV), así como el correcto uso de la ecografía en estas pacientes.

En cuanto al tratamiento, de acuerdo con la evidencia disponible, no es posible recomendar una única opción terapéutica. Ante un compromiso hemodinámico o un sangrado abundante activo, no habrá duda en realizar medidas terapéuticas que resuelvan la presencia de restos permitiendo controlar el sangrado, mientras que cuando no hay riesgo vital y el riesgo de sangrado es bajo la decisión deberá ser definida en conjunto con la paciente, con una explicación adecuada de los riesgos y beneficios, ajustado a las expectativas particulares.

Lo que sí se debe tener en consideración e incorporar en la consejería es que la mayoría de las veces la presencia de RPOC con EMV se resuelve de forma espontánea, por lo que el manejo expectante parece razonable. Dentro de las distintas alternativas terapéuticas activas, la histeroscopia parece ser la que ha ganado más protagonismo, dado que resuelve el problema de manera más expedita y más segura que otros procedimientos invasivos^{15,20,21}; sin embargo, requiere experiencia e instrumental adecuado, y en la evidencia revisada existen sesgos respecto a sus buenos resultados. En cuanto a la alternativa de manejo médico, esta no ha sido considerada en los algoritmos terapéuticos disponibles en la literatura^{5,11}, posiblemente porque es difícil determinar si el uso de terapia hormonal es realmente útil, o si su utilidad está enmascarada por el éxito del manejo expectante, ya que los estudios disponibles no son de casos y controles^{19,23,24}. No obstante, dado que es una alternativa con poco riesgo asociado y de bajo costo, que eventualmente podría acortar el tiempo de resolución de los síntomas y la necesidad de intervención quirúrgica, se podría ofrecer, siempre informando de manera adecuada a la paciente.

La clasificación de Gutenberg es una herramienta que parece ayudar en la consejería y la planificación quirúrgica, además de estandarizar la evaluación de estas pacientes para futuras investigaciones, por lo que sugerimos su utilización. En caso de que se presente un Gutenberg 2-3, en una paciente con posibilidad de manejo expectante, sugerimos educar a la paciente e intentar un seguimiento seriado más estricto,

difiriendo la resolución quirúrgica, poniendo en la balanza el éxito de un manejo no invasivo que ha reportado ser exitoso frente a una resolución quirúrgica que posiblemente presente mayor dificultad por adherencia de los restos y riesgo de sangrado.

Finalmente, estandarizar el manejo de esta patología con la creación de un protocolo permitirá tener mayor experiencia y evidencia del manejo de la RPOC para el futuro.

Conclusión

Tras la revisión realizada para cada una de las interrogantes planteadas, es posible concluir lo siguiente:

- Criterios ecográficos para el diagnóstico de RPOC: lo más importante es una correcta evaluación y descripción ecográfica de acuerdo con las guías IETA, junto con la evaluación clínica para una correcta sospecha diagnóstica.
- Definición y diferencias entre EMV y MAV: el aumento de la vascularización en productos retenidos de la concepción debe hacer sospechar EMV.
- Doppler y uso del PS: el Doppler color permitirá sospechar EMV y su clasificación, con lo cual se puede predecir el sangrado intraoperatorio y orientar el manejo.
- Otras herramientas diagnósticas: la β -hCG puede estar elevada en casos de RPOC, y la caída de sus niveles se puede correlacionar con el grado de flujo sanguíneo.
- Manejo: se debe favorecer el manejo expectante. En caso de ser necesario un manejo quirúrgico, la histeroscopia con o sin energía es de elección.

Un correcto diagnóstico de RPOC y EVM, ayudado por una adecuada anamnesis y una evaluación ecográfica, permitirá realizar una buena consejería y minimizar los riesgos asociados a procedimientos innecesarios.

Actualmente falta evidencia de calidad para estandarizar el manejo de las pacientes con esta RPOC. Sin embargo, de acuerdo con la revisión realizada, el manejo expectante parece ser una opción recomendable, efectiva y segura, mientras que en casos seleccionados en los que se decide una resolución quirúrgica es de elección la histeroscopia.

La elaboración de protocolos de manejo de estas pacientes permitirá un mejor tratamiento y facilitará futuras investigaciones en esta patología.

Financiamiento

Sin financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Yagur Y, Jurman L, Weitzner O, Arbib N, Markovitch O, Klein Z, et al. Ultrasound for diagnosis of postpartum retained products of conception — how accurate we are? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:572.
2. Hospital Sant Joan de Déu - Universitat de Barcelona. Protocolo: Retención de restos ovulares y placentarios. *Protoc Med Matern*. 2023;1-10. Disponible en: www.medicinafetalbarcelona.org.
3. Hamel CC, van Wessel S, Carnegie A, Coppus SFPJ, Snijders MPML, Clark J, et al. Diagnostic criteria for retained products of conception — a scoping review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:2135-43. doi: 10.1111/aogs.14229.
4. Kamaya A, Petrovitch I, Chen B, Frederick CE, Jeffrey RB. Retained products of conception. *J Ultrasound Med*. 2009;28:1031-41. doi: 10.7863/jum.2009.28.8.1031.
5. Grewal K, Al-Memar M, Fourie H, Stalder C, Timmerman D, Bourne T. Natural history of pregnancy-related enhanced myometrial vascularity following miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55:676-82. doi: 10.1002/uog.21872.
6. Xholli A, Scovazzi U, Londero AP, Paudice M, Vacca I, Schiaffino MG, et al. Clinical and ultrasonographic characteristics of pregnancy-related enhanced myometrial vascularity: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63:672-82. doi: 10.1002/uog.27537.
7. Dewilde K, Groszmann Y, Van Schoubroeck D, Grewal K, Huirne J, de Leeuw R, et al. Enhanced myometrial vascularity secondary to retained pregnancy tissue: time to stop misusing the term arteriovenous malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63:5-8. doi: 10.1002/uog.27476.
8. Alcázar Zambrano JL. *Ecografía en patología uterina y endometrial*. Madrid: Médica Panamericana; 2021. 156 p.
9. Sawyer E, Ofuasia E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, Gonzalez J, Jurkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volume on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:205-9. doi: 10.1002/uog.3914.
10. Groszmann YS, Healy Murphy AL, Benacerraf BR. Diagnosis and management of patients with enhanced myometrial vascularity associated with retained products of conception. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:396-9. doi: 10.1002/uog.18954.
11. Timor-Tritsch IE, Haynes MC, Monteagudo A, Khatib N, Kovács S. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:731.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.024.
12. Thakur M, Strug MR, De Paredes JG, Rambhatla A, Muñoz MIC. Ultrasonographic technique to differentiate enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformation from retained products of conception. *J Ultrasound*. 2022;25:379-86. doi: 10.1007/s40477-021-00574-y.
13. Timmerman D, Wauters J, Van Calenbergh S, Van Schoubroeck D, Maleux G, Van Den Bosch T, et al. Color Doppler imaging is a valuable tool for the diagnosis and management of uterine vascular malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:570-7. doi: 10.1002/uog.159.

14. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Timmerman D. Maximum peak systolic velocity and management of highly vascularized retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2015;34:1577-82. doi: 10.7863/ultra.15.14.10050.
15. Pisón R, Boutmy M, Hernández E, Alves J, Sotero G. Restos ovulares retenidos (RPOC): abordaje terapéutico mediante histeroscopia. Revisión del tema y presentación de una serie de casos *Arch Ginecol Obstet.* 2022;60:169-75.
16. Alonso Pacheco L, Timmons D, Saad Naguib M, Carugno J. Hysteroscopic management of retained products of conception: a single center observational study. *Facts Views Vis ObGyn.* 2019;11:217-22.
17. Chen MJ, Pymar H, Creinin MD. Controversies in family planning: persistently elevated serum human chorionic gonadotropin levels after aspiration abortion. *Contraception.* 2018;98:541-3.
18. Barnhart K, Sammel MD, Chung K, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol.* 2004;104:975-81.
19. Yamaguchi M, Nishimura A, Motohara T, Ohba T, Kondoh E. Efficacy of estrogen-progestogen therapy for women with vascular retained products of conception following miscarriage or abortion. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023;62:661-6.
20. Nir A, Mor M, Yekutieli M, Eisenberg N, Smorgick N. Postpartum retained products of conception: is it possible to avoid postpartum curettage? *Int J Gynecol Obstet.* 2022;156:231-5. doi: 10.1002/ijgo.13696.
21. Bailón Queiruga M, Olivé LM, Redol AC, Trigo CA, Betbesé EM, González MS. Outpatient hysteroscopic removal of retained products of conception: evaluation of effectiveness, safety and patient satisfaction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;290:123-7.
22. Taylor C, Ellett L, Hiscock R, Mooney S. Hysteroscopic management of retained products of conception: a systematic review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2022;62:22-32. doi: 10.1111/ajo.13455.
23. Taneja A, Chopra I, Kaur H, Naik SS, Aggarwal R, Sachdeva E, et al. Successful management of abnormal uterine bleeding from uterine arteriovenous malformations with progesterone in postabortal patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:1114-7. doi: 10.1111/jog.13939.
24. Hershko Klement A, Frederic M, Bentov Y, Chang P, Nayot D, Haas J, et al. Oral contraceptive pills as an option for non-surgical management of retained products of conception — a preliminary study. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:609-11. doi: 10.1080/09513590.2018.1427714.

Analgesia en el puerperio poscesárea: una revisión de opciones farmacológicas y no farmacológicas aplicables en Chile

Analgesia in the post cesarean section puerperium: a review of pharmacological and non-pharmacological options applicable in Chile

Laura Hinrichs-Giner* y Jorge Carvajal-Cabrera

Departamento de Obstetricia, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Resumen

En Chile, la tasa de cesáreas alcanza el 27%, lo que excede las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (10-15%). La analgesia adecuada en el postoperatorio es esencial para la recuperación de las puérperas y el fortalecimiento del vínculo madre-hijo. Este estudio revisa las opciones de analgesia disponibles y su aplicabilidad en Chile. Se realizó una revisión narrativa en PubMed utilizando términos MeSH relacionados con “analgesia,” “dolor” y “cesárea.” De 2.431 resultados iniciales, se seleccionaron 26 estudios tras aplicar filtros de ensayos controlados aleatorizados, estudios en humanos y publicaciones de los últimos 5 años, excluyendo intervenciones intraoperatorias. El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se establecen como analgésicos de primera línea por su seguridad y eficacia. Su combinación reduce significativamente la necesidad de opioides de rescate. Los opioides, aunque efectivos, presentan riesgos y no se recomienda su uso habitual. Métodos alternativos, como anestesia epidural, dexmedetomidina, ketamina y medidas no farmacológicas (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, frío local, aromaterapia y educación) también mostraron reducir el dolor. La analgesia multimodal, combinando paracetamol y AINE con estrategias no farmacológicas, es una opción efectiva y segura para el manejo del dolor poscesárea. Recomendamos limitar el uso de opioides y adaptar estas recomendaciones a los recursos disponibles en Chile.

Palabras clave: Analgesia postoperatoria. Cesárea. Dolor posparto. Paracetamol. AINE.

Abstract

In Chile, the cesarean section rate reaches 27%, exceeding World Health Organization recommendations (10-15%). Adequate postoperative analgesia is essential for puerperal recovery and strengthening the mother-child bond. This study reviews available post-cesarean analgesia options and their applicability in the Chilean context. A narrative review was conducted in PubMed using MeSH terms related to “analgesia,” “pain,” and “cesarean section.” Of 2,431 initial results, 26 studies were selected after applying filters for randomized controlled trials, human studies, and publications from the last 5 years, excluding intraoperative interventions. Acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are first-line analgesics due to their safety and efficacy. Their combination significantly reduces the need for rescue opioids. Opioids, although effective, pose risks and are not routinely recommended. Alternative approaches, including programmed epidural boluses, dexmedetomidine, ketamine, and non-pharmacological measures (transcutaneous electrical nerve stimulation, local cooling, aromatherapy, and education) effectively reduced pain and opioid use. Multimodal analgesia combining acetaminophen and NSAIDs with non-pharmacological strategies provides effective and safe pain management after cesarean delivery. We recommend limiting opioid use and adapting recommendations to local resources in Chile.

Keywords: Postoperative analgesia. Cesarean section. Postpartum pain. Acetaminophen. NSAIDs.

*Correspondencia:

Laura Hinrichs-Giner
E-mail: lhinrichs@uc.cl

Fecha de recepción: 20-02-2025

Fecha de aceptación: 25-05-2025

DOI: 10.24875/RECHOG.25000021

Disponible en internet: 20-05-2025

Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):401-407

www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En Chile, la prevalencia de partos por cesárea ha aumentado en las últimas décadas, un fenómeno que no es exclusivo de nuestro país, sino que se observa a nivel mundial. Según un estudio realizado en el Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile, la tasa general de cesáreas en Chile alcanza el 27%, y se evidencia un incremento más marcado en ciertos grupos demográficos¹. Este aumento refleja una tendencia preocupante, ya que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tasa de cesáreas debería estar entre el 10 y el 15% del total de partos².

La cesárea, siendo una intervención quirúrgica mayor, conlleva riesgos tanto para la madre como para el recién nacido. Uno de los problemas usuales, aunque no graves, de la cesárea es el dolor postoperatorio, que suele ser mucho mayor que aquel asociado al parto vaginal. El manejo efectivo del dolor postoperatorio es crucial para asegurar una recuperación rápida y reducir el riesgo de complicaciones postoperatorias. Por ejemplo, el alivio adecuado del dolor no solo mejora la comodidad de la paciente, sino que también facilita la movilización temprana y el cuidado del recién nacido, aspectos fundamentales para una recuperación exitosa. Por otro lado, la analgesia efectiva también tiene implicancias significativas en la salud mental, reduce la incidencia de depresión posparto y mejora la calidad de la relación madre-hijo¹.

El manejo del dolor poscesárea ha evolucionado, adaptándose a nuevas evidencias y prácticas clínicas. Por ejemplo, en el año 1946 se recomendaba el uso de éter para analgesia durante el trabajo de parto y posparto, mientras que las publicaciones más recientes se relacionan siempre con analgesia epidural y/o espinal. Decidir el tipo de analgesia que utilizar es un desafío, debido a la discrepancia entre los médicos sobre la efectividad de ciertos fármacos y la diversidad de información que se encuentra respecto al tema. A esto se suma que en nuestro país no existe una guía nacional respecto a este tema, lo que lleva a un manejo heterogéneo, que depende de cada centro. Resulta de suma importancia conocer las recomendaciones actuales respecto a analgesia en el posparto de cesáreas y disponer de una guía de manejo basada en evidencia, pues la elección de la analgesia debe basarse en la eficacia, la seguridad para la madre y el recién nacido, y la accesibilidad del tratamiento.

El objetivo de esta investigación es revisar las publicaciones que comparen diferentes esquemas de

analgesia y su efectividad en puérperas de parto por cesárea, para realizar una recomendación basada en la mejor evidencia científica disponible y que sea aplicable en nuestra realidad nacional.

Método

Realizamos una revisión narrativa en PubMed con los términos MeSH “analgesia” y “pain”, específicamente en este último las subcategorías de “drug therapy” y “prevention and control”. Posteriormente agregamos el concepto “cesarean section”, incluyendo los siguientes términos: Cesarean Sections, Delivery Abdominal, Abdominal Deliveries, Deliveries Abdominal, Caesarean Section, Caesarean Sections, Abdominal Delivery, C-Section (OB), C Section (OB), C-Sections (OB), Postcesarean Section.

Finalmente efectuamos la búsqueda con la siguiente instrucción: (((“Pain/drug therapy”[Mesh] OR “Pain/prevention and control”[Mesh])) OR “Analgesia”[Mesh]) AND “Cesarean Section”[Mesh]. Encontramos 2,431 resultados, que filtramos en: estudios aleatorizados controlados, últimos 5 años, estudios en humanos y población de sexo femenino.

Con estos filtros obtuvimos 109 resultados, que evaluamos por título y resumen para considerar solo aquellos que se relacionaran con la pregunta clínica, excluyendo estudios que comparan el uso de intervenciones intraoperatorias. Seleccionamos finalmente 26 estudios que cumplían con los criterios de selección y que se incluyeron en este artículo.

Resultados

Los resultados pueden agruparse en: a) paracetamol (PCT) asociado a antiinflamatorios no esteroideos (AINE); b) otros medicamentos, y c) terapias no farmacológicas. En la [tabla 1](#) se resumen los resultados en relación con el PCT, AINE y opioides, los medicamentos más utilizados en este tipo de pacientes.

Paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos

El PCT se utiliza ampliamente en el mundo para el alivio del dolor, debido a su seguridad y eficacia. Un estudio realizado el 2021 reveló un consumo de cerca de 44 mil millones de comprimidos al año mundialmente⁹. Son muchos los estudios que destacan su seguridad y bajo perfil de efectos adversos, posicionándolo como un analgésico confiable¹⁰. Por otro lado, los

Tabla 1. Resumen de los artículos incluidos sobre PCT, AINE y opioides

Autor principal	Intervenciones	Tamaño muestral	Resultados
Wilson et al., 2019 ³	PCT VO vs. PCT EV	141	Uso de opioides de rescate: sin diferencias ($p > 0,05$) Escala de dolor: sin diferencias ($p > 0,05$)
Bernstein et al., 2022 ⁴	PCT EV vs. placebo	66	Uso de opioides de rescate: sin diferencias ($p > 0,05$) Escala de satisfacción: sin diferencias ($p > 0,05$)
Herman et al., 2019 ⁵	PCT EV vs. PCT EV + AINE	127	Uso de opioides de rescate: menor en PCT EV + AINE ($p < 0,05$) Escala de satisfacción: mayor en PCT EV + AINE ($p < 0,05$)
Garba et al., 2021 ⁶	PCT + diclofenaco vs. pentazocina + diclofenaco	193	Uso de opioides de rescate: sin diferencias ($p = 0,12$) Efectos adversos: mayores en pentazocina + diclofenaco ($p < 0,001$)
Gold et al., 2020 ⁷	0 comprimidos de opioides al alta vs. 10 comprimidos de rescate de opioides al alta vs. 20 comprimidos de rescate de opioides al alta	37	La mediana de comprimidos utilizados de rescate fue 0
Dinis et al., 2020 ⁸	Analgesia no opioide al alta vs. opioides al alta	170	Escala del dolor: menor en el grupo no opioide ($p < 0,05$)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EV: endovenoso; PCT: paracetamol; VO: vía oral.

AINE son ampliamente utilizados y son un pilar en el manejo del dolor poscesárea. Distintos estudios indican que millones de personas consumen AINE anualmente, con una prevalencia significativa en diversas afecciones, desde artritis hasta dolor agudo¹¹. Los AINE constituyen uno de los pilares del manejo de la analgesia en las puérperas¹².

Un ensayo clínico comparó el PCT endovenoso (EV) vs. oral en 141 participantes, asociado a ketorolaco en dosis horaria. No se detectaron diferencias significativas en la necesidad de rescates con opioides a las 24 h entre los dos grupos. El PCT EV redujo el consumo de opioides y los puntajes de dolor comparado con placebo, pero no fue superior al PCT oral³. Otro estudio con 66 participantes mostró que no hubo diferencia significativa en el requerimiento de opioides entre el grupo de PCT y el placebo, asociado a AINE. Los puntajes de dolor, la satisfacción del paciente y los eventos adversos fueron similares en ambos grupos, indicando que el PCT EV no ofrece beneficios adicionales en este contexto⁴.

Un estudio comparó la administración de PCT EV combinado con ibuprofeno y demostró que es superior al PCT como monoterapia, en las primeras 24 h poscesárea, tanto en encuestas de satisfacción como en el uso de rescates con opioides⁵. Otro estudio comparó el uso de PCT asociado a diclofenaco vs. pentazocina en combinación con diclofenaco. Ambas mezclas proporcionaron analgesia adecuada, sin diferencias significativas

en la eficacia del alivio del dolor entre los grupos. Sin embargo, el grupo de pentazocina más diclofenaco experimentó más náuseas y vómitos, apoyando el uso de AINE con PCT en analgesia poscesárea⁶.

Otros medicamentos

OPIOIDES

Los opioides se usan frecuentemente para el manejo del dolor poscesárea. En los últimos años se ha observado un aumento alarmante de su consumo; un estudio canadiense, mostró que en el 2017 el 12% de los adultos consumía opioides⁷. Por este motivo, y pese a su efectividad, es importante el uso responsable de los opioides, e intentar buscar estrategias alternativas en el manejo del dolor crónico.

Un estudio comparó la analgesia no opiácea frente a la opiácea tras el alta hospitalaria en mujeres poscesárea. Con 170 participantes, los resultados mostraron que el dolor a las 2-4 semanas posparto era menor en el grupo que no utilizó opiáceos⁸. Otra investigación comparó la prescripción estándar de 20 comprimidos de opioides al momento del alta hospitalaria, con una prescripción reducida (10 comprimidos) tras cesáreas electivas. La mediana de opioides consumidos fue de 0 comprimidos en ambos grupos, lo que sugiere que prescribir menos opioides no afecta negativamente el control del dolor y puede reducir el exceso de opioides en la comunidad⁷.

ANESTESIA EPIDURAL

Una de las opciones utilizadas para el manejo del dolor en las pacientes operadas de cesárea es mantener el control del dolor con analgesia epidural. Un ensayo comparó bolos epidurales programados intermitentes, con infusión epidural continua como manejo del dolor en pacientes poscesárea. Se encontró una reducción en el consumo total de analgesia de rescate y una disminución en las puntuaciones de dolor a las 12 h, en el grupo de bolos intermitentes, sin diferencias en otras mediciones de dolor¹³. Otro estudio que comparó las mismas intervenciones mostró que los bolos intermitentes reducen significativamente el dolor y la necesidad de analgésicos adicionales, mejorando la satisfacción de las pacientes sin incrementar los eventos adversos (hipotensión y retención urinaria)¹⁴. Ambas investigaciones coinciden en indicar que cuando se usa la anestesia epidural como único sistema para el manejo del dolor, el uso de bolos intermitentes tendría mejores resultados que la infusión continua.

DEXMETOMIDINA

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos, con efecto sedante, muchas veces utilizado para el manejo del dolor en pacientes operadas de cesárea¹⁵. Un estudio experimental evaluó la efectividad y seguridad de diferentes concentraciones de dexmedetomidina EV para la analgesia poscesárea. Se definieron cuatro grupos con las siguientes concentraciones: 0, 0,03, 0,05 y 0,08 µg/kg/h. Los resultados indicaron una reducción significativa en el dolor y mayor satisfacción de las pacientes en los grupos con dosis más altas de dexmedetomidina (0,05 µg/kg), como droga única, sin efectos adversos notables en los recién nacidos¹⁶.

KETAMINA

La ketamina, una droga derivada de la fenciclidina, se utiliza por sus propiedades sedantes, analgésicas y anestésicas¹⁷. Un ensayo clínico evaluó la efectividad de la ketamina intranasal para el alivio del dolor poscesárea y reportó que la ketamina intranasal, en comparación con placebo, redujo significativamente la intensidad del dolor y la necesidad de consumo de opioides postoperatorios, demostrando ser un método efectivo y bien tolerado para el manejo del dolor¹⁸.

Terapias no farmacológicas

ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS, por su sigla en inglés) es una intervención no farmacológica que activa redes neuronales complejas para controlar el dolor, utilizando sistemas inhibitorios descendentes en el sistema nervioso central¹⁹. Un ensayo clínico investigó la efectividad de la TENS para el dolor poscesárea. Se realizaban en total tres ciclos de estimulación nerviosa, separados por 12 h. Se estimulaban 12 puntos distintos (6 puntos a 2 cm sobre la incisión abdominal y 6 puntos a 2 cm bajo la incisión). Cada ciclo tenía una duración de 2 minutos. Los resultados mostraron que el grupo que recibió el tratamiento, sin el uso de otros medicamentos, usó un 47% menos de opioides de rescate en comparación con el grupo placebo y tuvo puntuaciones de dolor similares, lo que supone una reducción significativa en el uso de opioides sin comprometer el control del dolor²⁰. Otro ensayo que evaluó la misma intervención junto con el uso de AINE mostró una disminución significativa en la intensidad y recurrencia del dolor, así como en el uso y dosis de analgésicos en el grupo TENS²¹.

ELEVADORES ABDOMINALES

Un estudio evaluó un dispositivo de elevación del panículo adiposo en el dolor postoperatorio de cesáreas, junto con AINE y PCT. No se encontró diferencia significativa en el uso total de opioides de rescate entre el grupo con el dispositivo y el grupo control, lo que indica que el dispositivo no reduce el dolor poscesárea²².

PARCHE DE LIDOCAÍNA

En una investigación clínica se evaluó el parche de lidocaína al 5% en el control del dolor poscesárea en comparación con parche placebo, sin describir uso de otro tipo de analgesia. Se realizó una evaluación con una escala numérica verbal del dolor (0-10 puntos) y una escala de recuperación (QoR-40) establecida para todas las pacientes. Se observó una reducción significativa (49,7%) de los puntajes de dolor en el grupo de lidocaína comparado con el placebo en las primeras 36 h postoperatorias ($p < 0,005$), pero sin cambios clínicos significativos (consumo de opioides de rescate, calidad de recuperación o incidencia de efectos secundarios)²³.

ACUPUNTURA

Se evaluó la acupuntura, un método analgésico de la medicina tradicional china²⁴, en un ensayo, como método complementario a la analgesia EV, para el manejo del dolor en las pacientes operadas de cesárea. Los resultados mostraron una reducción significativa en la puntuación de dolor de herida operatoria a las 8, 12 y 24 h posparto ($p < 0,05$) en el grupo acupuntura; adicionalmente el grupo tratado aumentó la producción láctea ($p < 0,05$)²⁴.

AROMATERAPIA

Se evaluó la aromaterapia con aceites esenciales de lavanda y rosa de damasco para aliviar el dolor y la ansiedad poscesárea, sumado a analgesia habitual con AINE. Los resultados mostraron una disminución del dolor (reducción del 66,6%; $p < 0,05$) en los grupos de aromaterapia en comparación con el grupo control²⁵. Por el contrario, otro estudio no detectó una disminución significativa en la intensidad del dolor en el grupo de aromaterapia en comparación con el grupo control²⁶. Cabe destacar que los aromas usados en estos estudios eran distintos y únicamente fue significativo el efecto de la lavanda.

FRÍO LOCAL

Un ensayo clínico evaluó el efecto de aplicar paquetes de gel frío sobre la herida operatoria para reducir el dolor postoperatorio en cesáreas, además de analgesia con AINE. Los resultados indicaron una reducción significativa en los puntajes de dolor; la media en el grupo control fue de 5,3 y 4,8 puntos, a las 6 y 24 h respectivamente, y las medias del grupo intervenido de 3,2 y 1,1 puntos respectivamente ($p < 0,05$). También se observó una disminución en el uso de opioides de rescate (disminución del 41,6%; $p < 0,05$)²⁷.

EDUCACIÓN

Un ensayo clínico evaluó el impacto de un vídeo educativo, que hablaba sobre el manejo del dolor y la evolución de este, luego de una cesárea. Todas las pacientes fueron dadas de alta con AINE en dosis iguales. Las pacientes que vieron el vídeo utilizaron significativamente menos opioides de rescate en comparación con aquellas que solo recibieron instrucciones habituales (media 1,5 vs. 10 tratado vs. control; $p < 0,05$). Este hallazgo sugiere que la educación sobre

cómo se comporta el dolor en el postoperatorio puede ser una herramienta eficaz para reducir el uso de analgesia de rescate posparto, sin comprometer el control del dolor²⁸.

Discusión

En esta revisión sobre analgesia poscesárea incluimos diversas modalidades de manejo del dolor luego de la cesárea. Destaca que el PCT EV no tiene beneficios sobre el PCT oral en cuanto al uso de opioides de rescate. La combinación de PCT y AINE mostró superioridad, en comparación con PCT solo, tanto en encuestas de satisfacción como en el uso de rescates con opioides. Observamos que los opioides indicados al momento del alta hospitalaria no resultan de beneficio en el manejo del dolor poscesárea. Con respecto a los otros tipos de analgesia analizados, tanto la anestesia peridural en bolos intermitentes programados, como la TENS y los parches de lidocaína se asociaron a una reducción en la escala de dolor. Finalmente, las medidas no farmacológicas como la aromaterapia, la acupuntura y el frío local mostraron una disminución en la escala del dolor, mientras que la educación disminuyó el consumo de opioides.

Estos resultados destacan la importancia de la analgesia multimodal, combinando dos o más tipos de medicamentos, como el PCT con los AINE, o combinar medidas farmacológicas con no farmacológicas, destacando una disminución del puntaje del dolor con el uso de medidas como la aromaterapia y el frío local, ambas disponibles en muchos hospitales de nuestro país. Recomendamos evitar prescribir opioides al alta, dado que las pacientes logran un buen manejo del dolor sin el consumo de este tipo de medicamentos.

Una publicación de revisión reciente destaca, de forma similar a lo que encontramos en esta investigación, la importancia de la analgesia combinada, principalmente de PCT con AINE. Enfatiza la importancia de limitar el uso de opioides, para lo cual recomienda la analgesia epidural²⁹.

La Guía del Manejo del Dolor Agudo del Centro Asistencial Sótero del Río, respecto al manejo del dolor de puérperas de cesárea, propone como primera línea de medidas farmacológicas: PCT, diclofenaco, ketoprofeno y ketorolaco. También sugieren ciertas medidas no farmacológicas como el frío/calor local, los cambios de posición y ejercicios de respiración³⁰. Se hace énfasis en combinar medicamentos y tomar en cuenta las medidas no farmacológicas como parte del tratamiento, lo que se correlaciona con los hallazgos de esta

Tabla 2. Guías publicadas para manejo de analgesia poscesárea

Guía	Manejo hospitalizado	Manejo al alta
Departamento de Obstetricia. Pontificia Universidad Católica de Chile. Pautas de manejo. Anestesia y analgesia en el parto ³¹ Año 2020	Día 1: tramadol más ketorolaco en BIC Día 2: ketorolaco 30 mg c/6 h (EV) Día 3: ketorolaco 10 mg c/6 h oral o PCT 1 g c/8 h (VO) Analgesia de rescate: morfina 3 mg en las primeras 24 h, luego tramadol, 30 gotas de rescate (máximo cada 8 h)	Ketorolaco 10 mg c/6 h por un periodo variable de 5-7 días
Royal College of Obstetricians & Gynecologist. Analgesia Antenatal y Posnatal ³² Año 2018	PCT VO AINE (EV o VO) Opioides (recomendados como analgesia de rescate) Tramadol en gotas Codeína (la menor dosis posible, por el menor tiempo posible) Morfina (VO o intramuscular) Calor o frío local según preferencia de la paciente	PCT VO AINE VO Opioides solo como analgesia de rescate en paciente operadas de cesárea
Universidad de Chile, Facultad de Medicina. Manejo del dolor en el posparto ³³ Año 2017	Opioides EV (se sugiere control de dosis por la misma paciente) AINE (EV o VO) Tramadol Mantener analgesia epidural en el posparto	Sin información

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EV: endovenoso; PCT: paracetamol; VO: vía oral.

Tabla 3. Recomendaciones basadas en evidencia

Manejo hospitalizado	Manejo al alta
Día 1: ketorolaco EV, 90 mg en 250 cc de SF 0,9% a pasar a 10 cc/hora + PCT 1 g cada 8 h VO Día 2: ketorolaco 30 mg EV cada 8 h + PCT 1 g cada 8 h VO Asociado a frío local + aromaterapia (lavanda) Analgesia de rescate: morfina 3 mg EV	Educación (vídeo o expositiva) PCT 1 g cada 8 h VO + ketorolaco 10 mg cada 8 h VO NO indicar opioides

EV: endovenoso; PCT: paracetamol; SF: suero fisiológico; VO: vía oral.

revisión. En la [tabla 2](#) resumimos las recomendaciones para analgesia poscesárea publicadas por instituciones nacionales y extranjeras, evidenciando la misma recomendación de uso de combinación de AINE con PCT como las mejores opciones. Sin embargo, junto con la analgesia ya mencionada, persisten sugiriendo el uso de opioides, por lo que, se hace evidente la necesidad de actualizar estas recomendaciones.

Encontramos cinco estudios que evaluaron drogas que no están disponibles en nuestro país o cuyo uso es muy reducido. Un estudio evaluó el manejo de analgesia con oxycodona³⁴, dos estudios evaluaron el manejo con pentazocina^{35,36}, uno con etofenamato³⁷ y uno con nalbufina³⁸. Dado el objetivo de esta revisión, no se incluyó

el análisis de dichos medicamentos, pero podrían ser considerados en un futuro según su disponibilidad.

Conclusión

Concluimos que es importante priorizar la recuperación y bienestar de las pacientes, pero al mismo tiempo tener en cuenta los efectos secundarios y la seguridad de los medicamentos para un correcto uso de la analgesia y manejo del dolor en las puérperas de cesárea. Aquí mostramos la eficacia de analgesia combinada con PCT y AINE, con énfasis en disminuir el consumo de opioides. Adicionalmente, destacamos la importancia de distintas opciones no farmacológicas que resultan eficaces. En la [tabla 3](#) proponemos una guía de manejo de la analgesia poscesárea aplicable en nuestro país y basada en la evidencia presentada.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Yamamoto M, Latorre R, Rojas J, Walker B, Jordán F, Carrillo J, et al. Cesarean rates in a Chilean public hospital and the use of a new prioritization criteria: the relevance index. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(3):578-84.
2. World Health Organization. Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea [Internet]. Geneva: World Health Organization [citado 16 dic 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/item/WHO-RHR-15.02>
3. Wilson SH, Wolf BJ, Robinson SM, Nelson C, Hebbar L. Intravenous vs. oral acetaminophen for analgesia after cesarean delivery: a randomized trial. *Pain Med.* 2019;20(8):1584-91.
4. Bernstein J, Spitzer Y, Ohaegbulam K, Reddy S, Song J, Romanelli E, et al. The analgesic efficacy of IV acetaminophen for acute postoperative pain in C-section patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(5):933-40.
5. Herman DL, Ben-Zvi M, Bustan M, Sasson L, Bar J, Kovo M. Comparison of 3 protocols for analgesia control after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2019;1(2):112-8.
6. Garba JA, Panti AA, Nnadi DC, Anjo IG, Tunau KA, Bello S, et al. The efficacy of pentazocine + diclofenac versus paracetamol + diclofenac for post-caesarean section analgesia. *Niger Postgrad Med J.* 2021; 28(3):187-92.
7. Gold S, Figueiro-Filho E, Agrawal S, Selk A. Reducing the number of opioids consumed after discharge following elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(9):1116-1120.e3.
8. Dinis J, Soto E, Pedroza C, Chauhan SP, Blackwell S, Sibai B. Nonopioid versus opioid analgesia after hospital discharge following cesarean delivery: a randomized equivalence trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(5):488.e1-488.e8.
9. IMS Health. Global Pharmaceutical Market Insights [Internet]. IMS Health; 2021 [citado 16 dic 2023]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data/ims-health-market-research-and-reports-repository>
10. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):103-10.
11. García-Rodríguez LA, Tacconelli S. Worldwide perspective on the epidemiology of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):274-81.
12. Ministerio de Salud de Chile. Analgesia del parto [Internet]. Ministerio de Salud de Chile; 2013 [citado 16 dic 2023]. Disponible en: <http://www.biblioteca.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/04/Analgesia-del-Parto.pdf>
13. Wang L, Wu Z, Hu L, Wang Y. Programmed intermittent epidural bolus for post-caesarean delivery analgesia: a randomized controlled double-blind trial. *J Anesth.* 2022;36:32-7.
14. Mo X, Zhao T, Chen J, Li X, Liu J, Xu C, et al. Programmed intermittent epidural bolus in comparison with continuous epidural infusion for uterine contraction pain relief after cesarean section: a randomized double-blind clinical trial. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:999-1009.
15. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015 [Internet]. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría; 2015. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/dexmedetomidina>
16. Liu S, Peng P, Hu Y, Liu C, Cao X, Yang C, et al. The effectiveness and safety of intravenous dexmedetomidine of different concentrations combined with butorphanol for post-caesarean section analgesia: a randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:689-98.
17. Pharmaceutical Society of Australia. 2.1.1 IV general anaesthetics. *Australian Medicines Handbook*. Pharmaceutical Society of Australia; 2011.
18. Firouzian A, Faghani-Makrani N, Nazari Z, Ahangari MF. Effect of intranasal ketamine on pain intensity after cesarean section: a single-center double-blind randomized controlled trial. *Ethiop J Health Sci.* 2023; 33(1):55.
19. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 2014;4(3):197-209.
20. Grasch JL, Costantine MM, Doan Mast DD, Klopfenstein B, Russo JR, Summerfield TL, et al. Noninvasive bioelectronic treatment of postcesarean pain: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2338188.
21. Chen W, Liu C, Yang Y, Tian L. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pain control and phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT) gene expression after cesarean section. *Cell Mol Biol.* 2021;67(3):153-7.
22. Zuckewise LC, Mulhall JC, Thompson JL, Jackson LA, McNeill-Simaan EO, Osmundson SS. Effect of panniculus elevation device on postoperative pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(5):100920.
23. de Queiroz VKP, da Nóbrega Marinho AM, de Barros GAM. Analgesic effects of a 5% lidocaine patch after cesarean section: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *J Clin Anesth.* 2021;73:110328.
24. Zhang RY, Zhang XR, Guo CF, Zeng Y, Li ZX. Clinical random trial of thumbtack needling therapy for analgesia after cesarean section. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2022;47(8):719-23.
25. Abbasjahromi A, Hojati H, Nikoeei S, Kargar Jahromi H, Dowlatkhan HR, Zarean V, et al. Compare the effect of aromatherapy using lavender and Damask rose essential oils on the level of anxiety and severity of pain following C-section: A double-blinded randomized clinical trial. *J Complement Integr Med.* 2020;17(3).
26. Elmali HŞ, Ecevit Alpar Ş. The effect of aromatherapy and Su Jok interventions on post-cesarean pain. *Complement Ther Clin Pract.* 2022; 49:101642.
27. Suwannaler P, Chanthasenanont A, Pongrojpraw D. Effect of applying cold gel pack on reduction of postoperative pain in cesarean section, low midline skin incision: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(8):2653-8.
28. Mokhtari NB, Saeed H, Kawakita T, Huang JC, Iqbal SN. Educational video on pain management and subsequent opioid use after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):253-9.
29. Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S. ABM Clinical Protocol #28, peripartum analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother. *Breastfeed Med.* 2018;13(3):164-71.
30. Comité de Dolor del Complejo Asistencial Hospital Sótero del Río. Evaluación y manejo del dolor agudo en el CASR. V.1. Santiago de Chile: Complejo Asistencial Hospital Sótero del Río; 2020.
31. Miembros del Departamento de Obstetricia de la Escuela de Medicina UC. Cap 79. Anestesia y analgesia. En: *Obstetricia. Pautas de manejo*. 1ª edición. Departamento de Obstetricia, Pontificia Universidad Católica de Chile; 2020. pp. 217-218.
32. Bissou DL, Newell SD, Laxton C; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal and postnatal analgesia: Scientific Impact Paper No. 59. *BJOG.* 2019;126:e115-e124.
33. Neira Stegmaier FG. V. Manejo del dolor en el posparto [Internet]. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Síntesis de Conocimientos; 2017. Disponible en: <https://sintesis.med.uchile.cl/programas-ministeriales/14614-v-manejo-del-dolor-en-el-posparto>
34. Mäkelä K, Palomäki O, Pokkinen S, Yli-Hankala A, Helminen M, Uotila J. Oral versus patient-controlled intravenous administration of oxycodone for pain relief after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):903-9.
35. Ofor IJ, Enebe JT, Ofor NE, Onyia CN, Omeke CA, Nevo CO, et al. Pentazocine with rectal diclofenac versus pentazocine alone for pain relief following caesarean delivery in Enugu, Nigeria: a randomized controlled trial. *J Int Med Res.* 2022;50(5):3000605221102092.
36. Ekweani J, Ogboli-Nwasor E, Madugu HN, Avidime S. A comparison of two regimens for post-caesarean section analgesia in a tertiary health centre in Northern Nigeria. *West Afr J Med.* 2022;39(3):217-22.
37. Baki Erin K, Erin R, Sahal SO, Kartal S, Kulaksiz D. The evaluation of the efficacy of etofenamate spray in postoperative cesarean pain: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2023;62(5):697-701.
38. Huang CY, Li SX, Yang MJ, Xu LL, Chen XZ. A comparative study of three concentrations of intravenous nalbuphine combined with hydromorphone for post-caesarean delivery analgesia. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(5):523-9.

Candidate genes and pathways in ovarian cancer: a systematic review and integrated bioinformatics analysis

Genes candidatos y vías en cáncer de ovario: una revisión sistemática y análisis bioinformático integrado

Geraldine Ardila-Patiño¹, Jonathan Carvajal-Veloza¹, Carlos Maya-Aguirre¹, Nelson E. Arenas², and Luz D. Gutiérrez-Castañeda^{3*}

¹Basic Science Group CBS-FUCS, Faculty of Medicine, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá; ²Department of Basic Science, Faculty of Medicine, Universidad de Cartagena, Cartagena; ³Research Institute, Basic Science Group CBS-FUCS, Faculty of Medicine, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá. Colombia

Abstract

Introduction: Ovarian cancer (OC) is typically diagnosed at advanced stages, leading to poor survival rates. Identifying specific biomarkers for early detection is crucial. Proteomics provides a valuable tool for discovering biomarkers that can improve diagnosis and treatment. **Objectives:** The objective of the study is to identify, through a systematic literature review, specific proteins differentially expressed in tissue and fluid samples from OC patients, with the goal of using them as potential clinical biomarkers for enhanced diagnostic accuracy and prognosis. **Methods:** A systematic review was conducted using PUBMED, SCOPUS, and Web of Science databases for studies published between 2016 and 2022. Protein-protein interaction network analysis was performed using the STRING database and Cytoscape software and plugins. **Results:** A total of 201 differentially expressed proteins (DEPs) were identified across 117 studies. Based on gene ontology enrichment, hub gene analysis, and validation through the GEPIA2 database, six candidate biomarkers were highlighted: ALB, CCND1, CXCL8, CTNNB1, STAT3, and TNF. **Conclusion:** This study provides a comprehensive proteomic analysis and highlights advances in OC biomarkers. Understanding the biological processes involved in OC progression and identifying DEPs could improve early detection and guide personalized treatment strategies.

Keywords: Bioinformatic analysis. Ovarian cancer. Protein biomarker. Differentially expressed genes. Protein-protein interactions.

Resumen

Introducción: El cáncer de ovario (CO) se diagnostica típicamente en etapas avanzadas, causando bajas tasas de supervivencia. La proteómica puede contribuir para identificar biomarcadores que mejoren el diagnóstico y tratamiento. **Objetivo:** Identificar, a través de una revisión sistemática de la literatura, proteínas diferencialmente expresadas en muestras de tejido y fluidos de pacientes con CO, para proponer potenciales biomarcadores clínicos. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática en PUBMED, SCOPUS y Web of Science de estudios publicados entre 2016-2022. Las redes de interacción proteína-proteína se analizaron mediante STRING y complementos de Cytoscape. **Resultados:** De 117 estudios revisados, se identificaron 201 proteínas diferencialmente expresadas. A partir del enriquecimiento de Gene Ontology (GO), el análisis de genes clave y la validación mediante la base de datos GEPIA2, se destacaron seis biomarcadores candidatos: ALB,

*Correspondence:

Luz D. Gutiérrez-Castañeda
E-mail: ldgutierrez@fucsalud.edu.co

Date of reception: 25-01-2025
Date of acceptance: 26-06-2025
DOI: 10.24875/RECHOG.25000011

Available online: 20-05-2026
Rev Chil Obstet Ginecol. 2025;90(5):408-420
www.rechog.com

0048-766X / © 2025 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

CCND1, CXCL8, CTNNB1, STAT3 y TNF. Conclusión: Este estudio proporciona un análisis proteómico y resalta avances en biomarcadores de CO. Comprender los procesos biológicos en la progresión del CO, e identificar proteínas diferencialmente expresadas, podría mejorar la detección temprana y guiar estrategias terapéuticas personalizadas.

Palabras clave: Análisis bioinformático. Cáncer de ovario. Biomarcador proteico. Genes diferencialmente expresados. Interacciones proteína-proteína.

Introduction

Ovarian cancer (OC) ranks as the 7th most common cancer among women worldwide, causing 206,956 deaths in 2022¹. Its high mortality is primarily due to symptom onset in later stages (III and IV), leading to significantly reduced survival rates². Prognosis is strongly influenced by the stage at diagnosis, with survival rates of 73-92% for stage I, 45-55% for stage II, 21% for stage III, and 6% for stage IV³. Current diagnostic methods, including transvaginal ultrasound and serum screening for cancer antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4), have limited sensitivity, especially in early stages². Due to unclear etiology and the lack of efficient early detection methods, nearly 70% of OC patients are diagnosed at advanced stages, resulting in a low 5-year survival rate².

Biomarkers are crucial for improving early diagnosis and treatment decisions⁴. Proteomics, by directly examining protein expression, offers key advantages over genomics or transcriptomics by capturing functional changes and post-translational modifications that more accurately reflect disease progression⁵. This study aims to identify relevant biomarkers from studies published between 2016 and 2022, along with associated signaling pathways, emphasizing recent advances in OC biomarker research for early detection and personalized treatment.

Methods

Search strategy

A systematic review was performed on studies reporting protein biomarkers related to the development of OC. A specific search strategy was applied in PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>), and Web of Science (<https://mjl.clarivate.com/home>) databases to retrieve articles published between 2016 and 2022. The following terms were used as keywords: “ovarian cancer” OR “ovarian carcinoma” OR “ovarian neoplasm” OR “ovarian tumor” AND “proteomics” OR “proteomic” OR “proteome.”

This time frame was selected to include the most recent research leveraging advanced proteomic platforms and updated bioinformatic tools. Older studies were excluded to maintain methodological consistency and comparability across the selected literature.

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses methodology was followed for data extraction, analysis, and reporting⁶. Studies duplicated across databases or considered unrelated based on title and abstract were excluded. In addition, theses, reviews, and articles with only titles or abstracts available were rejected.

Critical assessment

Article eligibility was independently assessed by two reviewers based on titles and abstracts. Discrepancies were resolved through discussion with a third reviewer. Studies were included if they met the following criteria: (1) use of human biological samples (excluding cell lines and animal models); (2) publication date between 2016 and 2023; (3) written in English, Spanish, French, or Portuguese; (4) focus on protein biomarkers for the diagnosis and/or prognosis of OC; and (5) analysis of biomarker expression in patients with OC. Studies were excluded if they met any of the following criteria: (1) review articles, conference abstracts, case reports, or letters to the editor; (2) purely *in silico* or sequence-based analyses; (3) focused solely on gene expression (transcriptomic studies); (4) investigations of cancers other than OC; or (5) exclusively centered on treatment-related biomarkers. Although comprehensive, this review intentionally excluded multi-omic studies integrating proteomics and transcriptomics, as the objective was to identify protein-level biomarkers with direct clinical applicability (Hristova and Chan, 2019).

Data extraction

From each article, the following data were extracted: study type, country of origin, number of samples analyzed (cases and controls), patient diagnosis, International Federation of Gynecology and Obstetrics

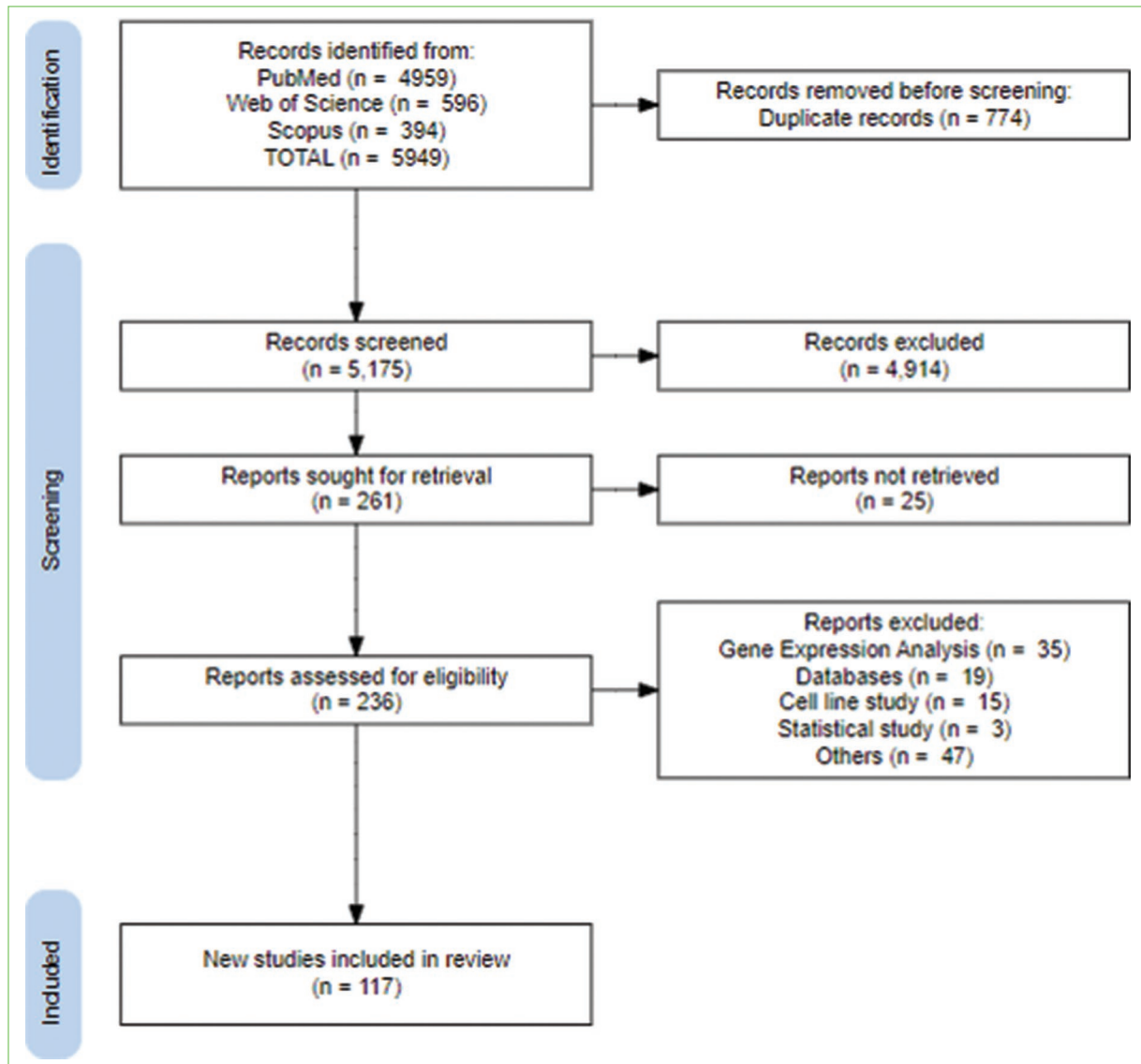


Figure 1. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) flow diagram for study selection in this systematic review.

(FIGO) stage, proteomic technique, identified biomarkers (proteins and genes), sample type, type of expression (upregulated/downregulated), and whether the biomarker was diagnostic or prognostic. All data were stored in a structured extraction matrix.

Protein–protein interaction (PPI) network, clustering, and visualization

All identified differentially expressed genes (DEGs) encoding proteins were compiled and submitted to STRING version 11.5 (<https://string-db.org/>) to construct the PPI network⁷. The resulting PPI data were visualized using Cytoscape software version 3.9.1

(<https://cytoscape.org/>)⁸. Module detection and network clustering were performed using the molecular complex detection (MCODE) plugin within Cytoscape. The analysis was conducted using default parameters: degree cutoff = 2, node score cutoff = 0.2, node density cutoff = 0.1, k-core = 2, and max depth = 100. These settings were adopted based on their consistent use in recent peer-reviewed studies employing comparable bioinformatics workflows, thereby supporting their validity as standardized analytical criteria⁹. Each cluster identified was re-analyzed in STRING for GO enrichment, applying a confidence score threshold of $p < 0.6$. GO terms were categorized under: biological process (BP), molecular function (MF), and cellular component (CC).

Table 1. Functional annotation clustering of the clusters identified from DEGs

Cluster	Term	Description	Genes	p
1	BP_GO: 0050678	Regulation of epithelial cell proliferation	<i>CCND1, STAT3, ERBB2, IGF1, SOX2, CTNNB1, PTEN, TNF, HIF1A</i>	2.96E-13
	BP_GO: 0070887	Cellular response to chemical stimulus	<i>CCND1, CDH1, STAT3, ERBB2, ALB, IGF1, SOX2, CTNNB1, ACTB, PTEN, IL6, CD44, TNF, HIF1A</i>	2.79E-12
	BP_GO: 0042327	Positive regulation of phosphorylation	<i>CCND1, STAT3, ERBB2, IGF1, SOX2, CTNNB1, PTEN, IL6, CD44, TNF, HIF1A</i>	5.43E-12
2	BP_GO: 0019221	Cytokine-mediated signaling pathway	<i>TIMP1, ICAM1, IL12A, CXCL8, LEP, CCL20, LCN2, CXCL1, POMC, SAA1, IL10</i>	3.13E-14
	BP_GO: 0034097	Response to cytokine	<i>TIMP1, ICAM1, IL12A, CXCL8, LEP, CCL20, LCN2, CD274, CXCL1, POMC, SAA1, IL10</i>	8.8E-14
	MF_GO: 0005102	Signaling receptor binding	<i>TIMP1, ICAM1, IL12A, CXCL8, PLG, LEP, CCL20, CXCL1, POMC, SAA1, CD8A, IL10</i>	6.31E-12
3	CC_GO: 0072562	Blood microparticle	<i>APOA1, C3, HPX, HP, SERPINC1</i>	4.39E-10
	CC_GO: 0034774	Secretory granule lumen	<i>APOA1, TTR, C3, VWF, HP</i>	6.99E-8
	CC_GO: 0071682	Endocytic vesicle lumen	<i>APOA1, HPX, HP</i>	7.91E-8
4	CC_GO: 0072562	Positive regulation of cell cycle arrest	<i>CDK2, CDK1, CDKN2A, BRCA1</i>	5.68E-9
	CC_GO: 0034774	Cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex	<i>CDK2, CCNA2, CDK1</i>	2.11E-7
	CC_GO: 0071682	Histone phosphorylation	<i>CDK2, CCNA2, CDK1</i>	9.55E-8
5	CC_GO: 0071556	Integral component of luminal side of endoplasmic reticulum membrane	<i>CALR, HLA-E, HLA-G</i>	2.93E-9
	CC_GO: 0030670	Phagocytic vesicle membrane	<i>CALR, HLA-E, HLA-G</i>	6.09E-8
	CC_GO: 0042612	MHC class I protein complex	<i>HLA-E, HLA-G</i>	7.05E-7

DEGs: differentially expressed genes.

Hub gene selection and network analysis

Hub genes from the DEG PPI network were identified using five topological algorithms: maximal clique centrality, density of maximum neighborhood component, betweenness centrality, radiality, and stress centrality, all implemented through the CytoHubba plugin (v0.1) in Cytoscape¹⁰. Genes consistently ranked in the top 10 across all five algorithms were selected as hub genes for further analysis.

Gene expression validation

Validation of hub gene expression was performed using two web-based platforms: GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>), based on the Cancer Genome Atlas (TCGA) and genotype-tissue expression datasets¹¹. This tool was used to compare gene expression levels between OC tumor and normal

samples and to analyze overall survival correlations ($p < 0.05$ considered significant). Moreover, UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu>) was an interactive platform for exploring transcriptomic data from TCGA¹². It was used to examine hub gene expression across different clinical stages of OC.

Results

Systematic literature search

A total of 5,949 articles were retrieved within the databases reviewed, and 774 of these were recognized as duplicates. A total of 5,175 articles were screened based on title and abstract, from which 4,914 were excluded for not meeting the inclusion criteria. Subsequently, 236 full-text studies were thoroughly reviewed, and 119 were excluded. Thus, 117 studies were included in the final analysis (Fig. 1).

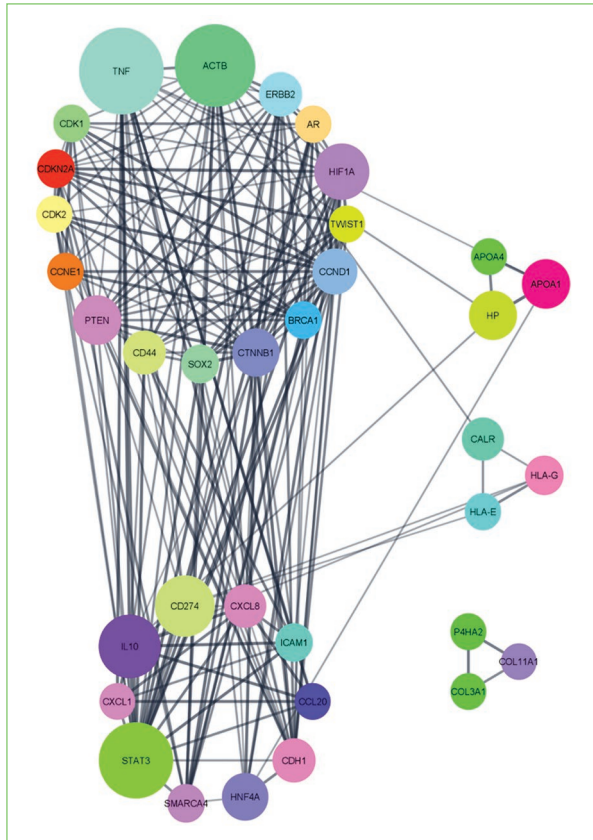


Figure 2. Protein-protein interaction (PPI) network and modular analysis of downstream genes identified in tissue samples. From the STRING online database, a total of 169 proteins were filtered into a PPI network complex. Five clusters were identified from Cytoscape MCODE.

Data extraction

From these 117 studies, 201 differentially expressed proteins associated with OC were identified. Of these, 19 proteins were reported in more than one study. Regarding clinical utility, 108 proteins were associated with diagnostic use and 110 with prognostic potential. In terms of expression levels, 173 proteins were reported as upregulated and 17 as downregulated. Most studies had a descriptive design, with 37% analyzing tumor tissue using immunohistochemistry¹²⁻¹⁶. Others followed a case-control design comparing OC patients with healthy individuals or patients with benign gynecological conditions^{17,18}. Biomarker detection was most frequently performed in tumor tissue (68%), followed by blood (26%), combined tissue and blood (3%), and other biological fluids such as urine, saliva, and cervicovaginal secretions (3%) (Supplementary Fig. 1B). Most of the selected studies were published

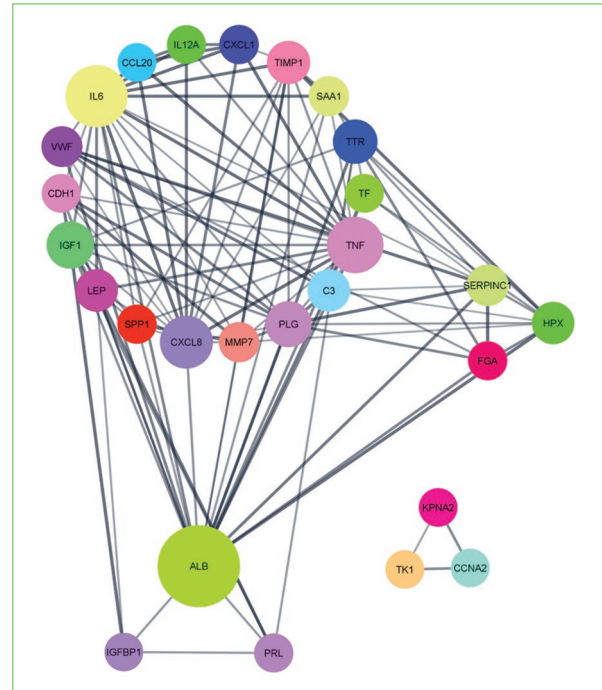


Figure 3. Protein-protein interaction (PPI) network and modular analysis of downstream genes identified in blood samples. From the STRING online database, a total of 62 proteins were filtered into a PPI network complex. Four clusters were identified from Cytoscape MCODE.

in 2019 (18%) and 2017 (17%) (Supplementary Fig. 1C), with China (29%), the United States (8%), and Germany (5%) being the most frequent countries of origin (Supplementary Fig. 1).

GO analysis of the DEGs in OC

To elucidate the BPs and MFs of the overlapping proteins identified in the literature, we used the STRING database to predict potential interactions among these protein-coding genes. A total of 201 OC-related DEGs were extracted from the selected studies. Network analysis revealed a complex PPI network containing 186 nodes and 714 edges, with a highly significant enrichment p value ($< 1.0e-16$). The results were further analyzed using the Cytoscape software and the MCODE plugin, which identified five significant modules within the PPI network (Supplementary Fig. 2).

Functional-annotation clustering showed that cluster 1 (score = 11.733) comprised 16 nodes and 88 edges. The DEGs in this cluster were mostly involved in the regulation of epithelial cell proliferation, cellular response to chemical stimulus, and positive regulation of phosphorylation. Cluster 2 (score = 5.111) included 10 nodes and 23 edges. The

Table 2. Functional annotation clustering of the clusters identified from DEGs in tissue samples

Cluster	Term	Description	Genes	p
1	BP_GO: 0042127	Regulation of cell population proliferation	<i>CCND1, TWIST1, CCNE1, CDK2, ERBB2, SOX2, CTNNB1, PTEN, AR, CDK1, TNF, CDKN2A, BRCA1, HIF1A</i>	9.27E-14
	BP_GO: 0042325	Regulation of phosphorylation	<i>CCND1, TWIST1, CCNE1, ERBB2, SOX2, CTNNB1, ACTB, PTEN, AR, CDK1, CD44, TNF, CDKN2A, HIF1A</i>	8.1E-14
	BP_GO: 0031399	Regulation of the protein modification process	<i>CCND1, TWIST1, CCNE1, ERBB2, SOX2, CTNNB1, ACTB, PTEN, AR, CDK1, CD44, TNF, CDKN2A, BRCA1</i>	5.55E-13
2	BP_GO: 0071310	Cellular response to an organic substance	<i>CDH1, STAT3, ICAM1, CXCL8, HNF4A, CCL20, CD274, CXCL1, SMARCA4, IL10</i>	6.91E-10
	BP_GO: 0019221	Cytokine-mediated signaling pathway	<i>STAT3, ICAM1, CXCL8, CCL20, CXCL1, SMARCA4, IL10</i>	6.82E-9
	BP_GO: 0034097	Response to cytokine	<i>STAT3, ICAM1, CXCL8, CCL20, CD274, CXCL1, SMARCA4, IL10</i>	4.21E-9
3	CC_GO: 0034364	High-density lipoprotein particle	<i>APOA1, HP, APOA4</i>	3.97E-9
	CC_GO: 0072562	Blood microparticle	<i>APOA1, HP, APOA4</i>	2.14E-7
	CC_GO: 0034366	Spherical high-density lipoprotein particle	<i>APOA1, HP</i>	8.62E-7
	CC_GO: 0042627	Chylomicron	<i>APOA1, APOA4</i>	1.64E-6
4	CC_GO: 0071556	Integral component of luminal side of endoplasmic reticulum membrane	<i>CALR, HLA-E, HLA-G</i>	2.93E-9
	CC_GO: 0030670	Phagocytic vesicle membrane	<i>CALR, HLA-E, HLA-G</i>	6.09E-8
5	CC_GO: 0005583	Fibrillar collagen trimer	<i>COL3A1, COL11A1</i>	1.43E-6
	CC_GO: 0005788	Endoplasmic reticulum lumen	<i>COL3A1, COL11A1, P4HA2</i>	3.98E-6

DEGs: differentially expressed genes.

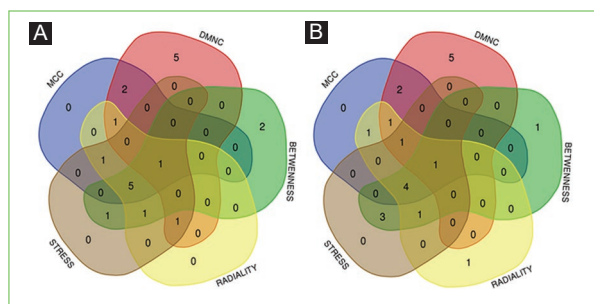


Figure 4. Venn diagram of the top 10 hub genes of the five ranked methods. **A:** blood samples. **B:** tumor samples.

genes in this cluster were associated with cytokine-mediated signaling pathways, response to cytokines, and signaling receptor binding. Clusters 3, 4, and 5 each comprised

3 nodes and 3 edges, with a score of 3.000. Cluster 3 genes were primarily located in blood microparticles, the secretory granule lumen, and the endocytic vesicle lumen. Cluster 4 genes were mainly involved in the positive regulation of cell cycle arrest, the cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex, and histone phosphorylation. Cluster 5 genes were primarily localized in the integral component of the luminal side of the endoplasmic reticulum membrane, the phagocytic vesicle membrane, and the MHC class I protein complex. Table 1 summarizes the significant GO terms identified for the DEGs in each cluster.

GO analysis of the DEGs in OC tumor tissue samples

A total of 139 DEGs from OC tumor tissue samples were extracted from the selected studies. Using the

Table 3. Functional annotation clustering of the clusters identified from DEGs in blood samples

Cluster	Term	Description	Genes	p
1	MF_GO: 0005102	Signaling receptor binding	<i>TIMP1, TTR, C3, VWF, IGF1, IL12A, CXCL8, PLG, LEP, CCL20, SPP1, CXCL1, SAA1, IL6, TF, TNF</i>	4.66E-16
	MF_GO: 0048018	Receptor ligand activity	<i>TIMP1, TTR, IGF1, IL12A, CXCL8, LEP, CCL20, SPP1, CXCL1, SAA1, IL6, TNF</i>	1.14E-15
	CC_GO: 0005615	Extracellular space	<i>TIMP1, TTR, C3, MMP7, VWF, CDH1, IGF1, IL12A, CXCL8, PLG, LEP, CCL20, SPP1, CXCL1, SAA1, IL6, TF, TNF</i>	7.13E-15
	MF_GO: 0005125	Cytokine activity	<i>TIMP1, IL12A, CXCL8, CCL20, SPP1, CXCL1, IL6, TNF</i>	1.84E-11
	CC_GO: 0034774	Secretory granule lumen	<i>TIMP1, TTR, C3, VWF, IGF1, PLG, CXCL1, TF</i>	2.37E-10
	BP_GO: 0001775	Cell activation	<i>TIMP1, TTR, C3, VWF, IGF1, IL12A, CXCL8, LEP, CXCL1, SAA1, IL6, TNF</i>	1.1E-11
	BP_GO: 0006954	Inflammatory response	<i>TIMP1, C3, CXCL8, CCL20, SPP1, CXCL1, SAA1, IL6, TNF</i>	2.58E-10
	BP_GO: 0030198	Extracellular matrix organization	<i>TIMP1, TTR, MMP7, VWF, CDH1, PLG, SPP1, TNF</i>	3.29E-10
	BP_GO: 0050900	Leukocyte migration	<i>CXCL8, PLG, LEP, CCL20, CXCL1, SAA1, IL6, TNF</i>	1.95E-10
	BP_GO: 0032879	Regulation of localization	<i>TIMP1, C3, CDH1, IGF1, IL12A, CXCL8, PLG, LEP, CCL20, SPP1, SAA1, IL6, TF, TNF</i>	2.01E-9
2	CC_GO: 0072562	Blood microparticle	<i>HPX, FGA, SERPINC1</i>	2.14E-7
	BP_GO: 2000257	Regulation of protein activation cascade	<i>FGA, SERPINC1</i>	9.4E-8
	CC_GO: 0062023	Collagen-containing extracellular matrix	<i>HPX, FGA, SERPINC1</i>	8.41E-6

DEGs: differentially expressed genes.

Table 4. Top 10 *hub* genes identified by different topological algorithms in cytoHubba

Sample	Rank	MCC*	DMNC [†]	Betweenness	Radiality	Stress
Blood	1	ALB	<i>CDH1</i>	ALB	ALB	ALB
	2	IL6	<i>SPP1</i>	IL6	IL6	IL6
	3	TNF	<i>MMP7</i>	TNF	TNF	TNF
	4	CXCL8	<i>CCL20</i>	CXCL8	CXCL8	CXCL8
	5	<i>PLG</i>	<i>IL12A</i>	IGF1	<i>PLG</i>	IGF1
	6	<i>MMP7</i>	<i>TF</i>	<i>PLF</i>	IGF1	<i>PLG</i>
	7	TIMP1	<i>CXCL1</i>	<i>TTR</i>	TIMP1	TIMP1
	8	IGF1	<i>VWF</i>	TIMP1	<i>MMP7</i>	<i>C3</i>
	9	<i>SPP1</i>	TIMP1	<i>C3</i>	<i>C3</i>	<i>LEPTIN</i>
	10	<i>CDH1</i>	<i>SERPINC1</i>	<i>LEPTIN</i>	<i>SERPINC1</i>	<i>SERPINC1</i>
Tissue	1	CTNNB1	<i>AR</i>	<i>TNF</i>	STAT3	<i>TNF</i>
	2	ACTB	<i>CDK2</i>	ACTB	ACTB	ACTB
	3	CCND1	<i>BRCA1</i>	STAT3	<i>HIF1A</i>	STAT3
	4	HIF1A	<i>CDK1</i>	<i>IL10</i>	CTNNB1	HIF1A
	5	PTEN	<i>CDKN2A</i>	<i>CD274</i>	PTEN	<i>IL10</i>

*Maximal clique centrality.

[†]Density of maximum neighborhood component. Genes in bold represent those with the highest frequency within each topological algorithm

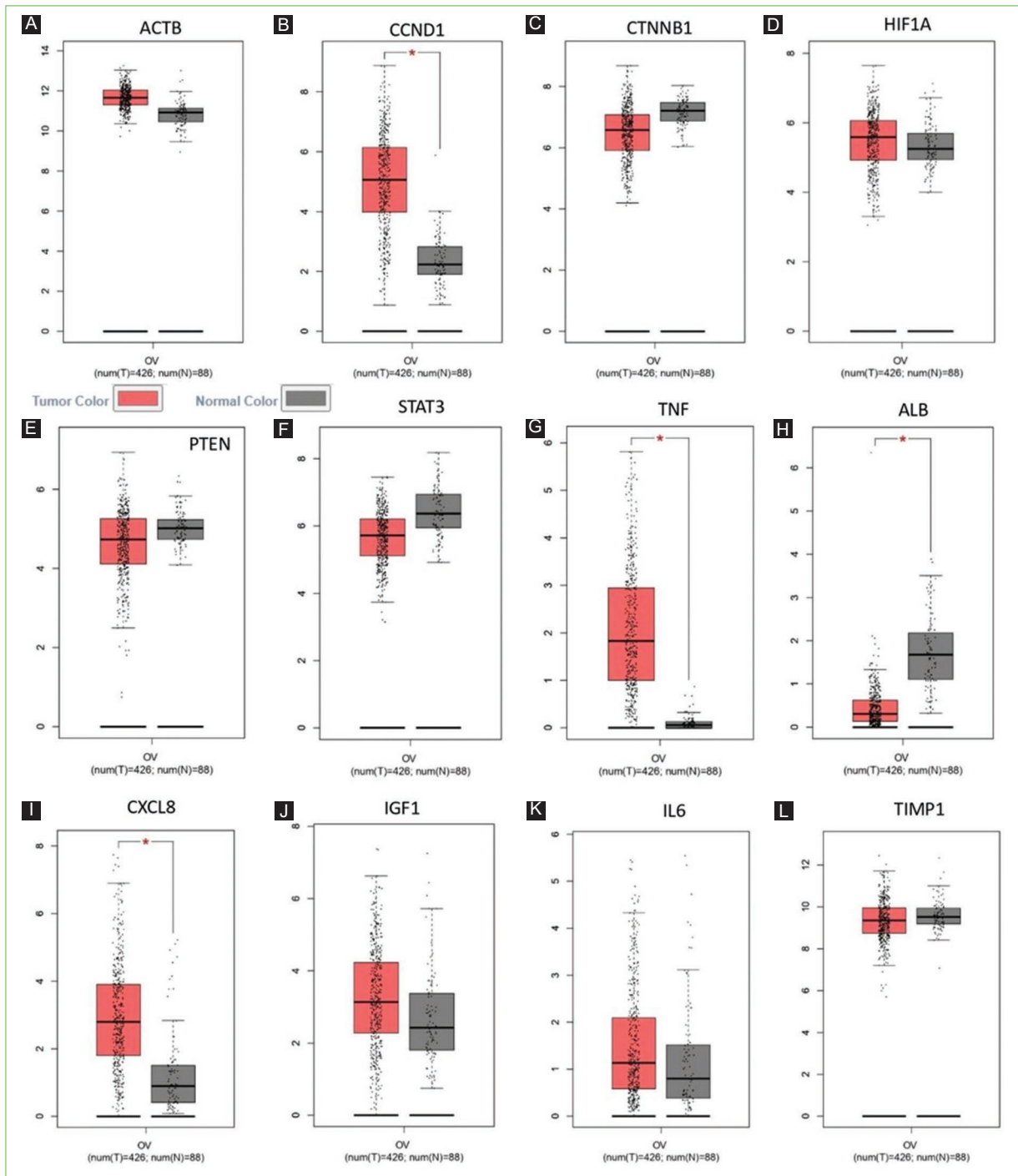


Figure 5. A-L: the expression levels of the hub genes associated with different ovarian cancer stages were determined with the GEPIA2 database.

stringApp plugin, a PPI network was constructed containing 132 nodes and 323 edges, with a significant enrichment $p < 1.0e-16$. Five significant modules were identified from this network using the MCODE plugin in Cytoscape (Fig. 2). Functional annotation revealed that cluster 1 (score = 11.733), composed of 16 nodes and 88 edges,

included genes mainly involved in the regulation of cell population proliferation, phosphorylation, and protein modification processes. Cluster 2 (score = 5.111), with 10 nodes and 23 edges, was enriched in genes associated with cellular response to organic substances, cytokine-mediated signaling pathways, and response to

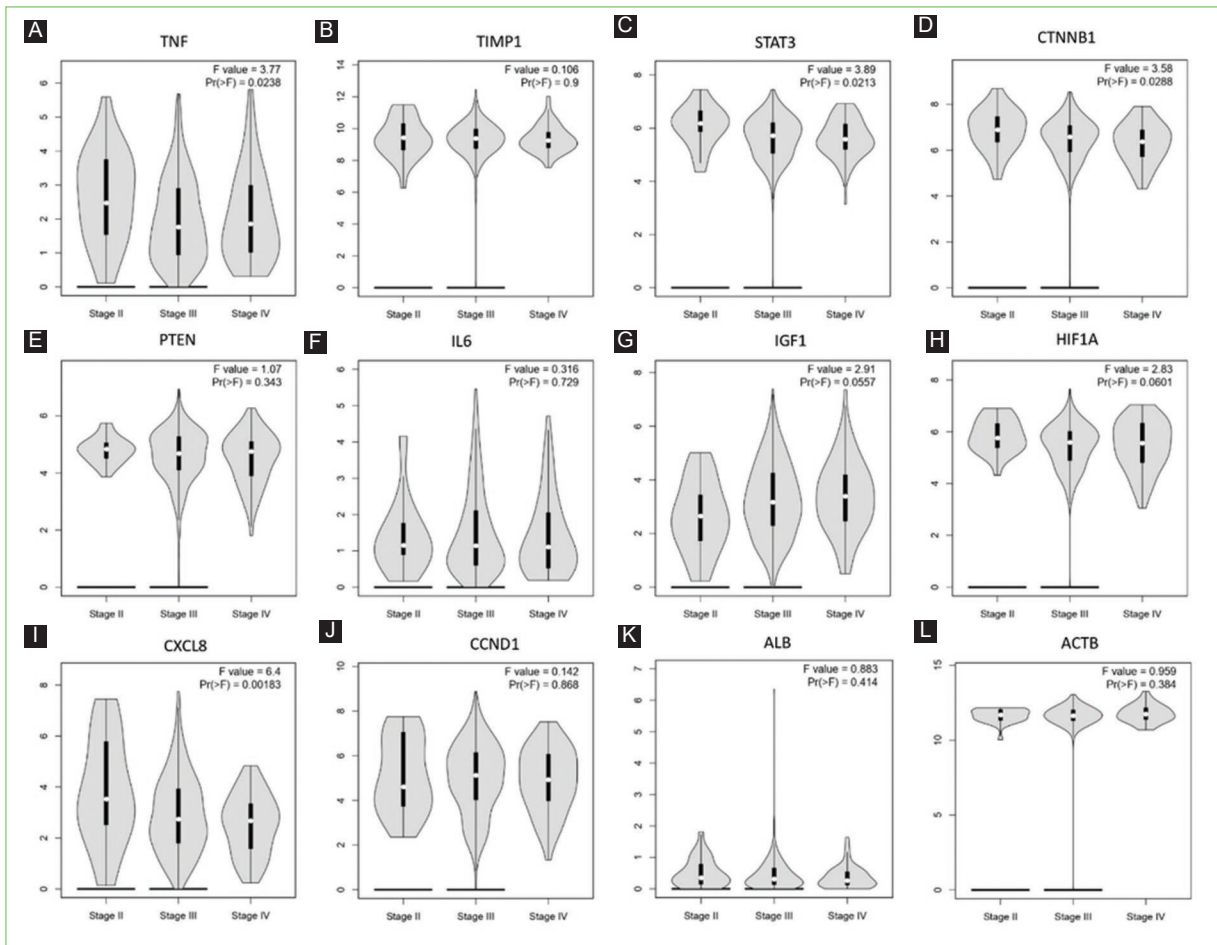


Figure 6. Validation of the greater expression of twelve genes in ovarian stem cell samples than in normal samples using gene expression profiling interactive analysis (GEPIA2). The red box indicates the cancer tissue group, the gray box indicates the normal tissue group, and the asterisk indicates $p < 0.01$. The dots represent the expression in each sample. Genes **A-G** were obtained from tissue samples, and genes **H-L** were obtained from blood samples.

cytokines. Clusters 3, 4, and 5 each comprised 3 nodes and 3 edges, with a score of 3.000. The DEGs in cluster 3 were primarily situated in blood microparticles, high-density lipoprotein particles, and spherical high-density lipoprotein particles. Genes in cluster 4 were located in the integral component of the luminal side of the endoplasmic reticulum membrane, the phagocytic vesicle membrane, and the MHC class I protein complex. Cluster 5 genes were mainly associated with the fibrillar collagen trimer and the endoplasmic reticulum lumen. Table 2 shows the complete list of significant GO terms and functional annotations for all DEGs in each cluster.

GO analysis of the DEGs in OC blood samples

A total of 62 DEGs from OC blood samples were extracted from the selected studies. Using the stringApp

plugin, a PPI network was constructed with 60 nodes and 149 edges, showing a highly significant PPI enrichment $p < 1.0e-16$. The results obtained from STRING were visualized using Cytoscape software, allowing molecular interaction networks to be analyzed. From this network, four significant functional modules were identified using the MCODE plugin in Cytoscape (Fig. 3). Functional-annotation clustering showed that cluster 1 (score = 7.765), comprising 18 nodes and 66 edges, including DEGs primarily involved in signaling receptor binding and receptor-ligand activity, most of which are located in the extracellular space. Clusters 2, 3, and 4 each consisted of 3 nodes and 3 edges, with a score of 3.000. DEGs in cluster 2 were mainly localized to blood microparticles and the collagen-containing extracellular matrix and were associated with the regulation of pathway activation. Table 3 shows the list of significant functional annotations of DEGs in clusters 1 and 2.

Identification of hub genes

CytoHubba, a plugin within Cytoscape, was used to identify and rank hub genes using five different topological algorithms. The names and rankings of the top 10 hub genes identified by each method are listed in Table 4. In the blood-derived PPI network, all five algorithms identified *TIMP1* among the top 10 hub genes. In addition, *IGF1*, *CXCL8*, *ALB*, *IL6*, and *TNF* were identified by four out of the five algorithms (Fig. 4A and Table 4). In the tumor-derived PPI network, *PTEN* was ranked among the top 10 hub genes by all five methods. Furthermore, *CCND1*, *ACTB*, *HIF1A*, *CTNNB1*, and *STAT3* were selected by four of the five algorithms (Fig. 4B and Table 4). A visual representation of the overlapping hub genes across methods is also provided in the annexes (Fig. 1).

Hub genes validation

The hub genes identified through network analysis were validated using the online platforms GEPIA2 and UALCAN. The protein expression profiles revealed that *ALB*, *CXCL8*, *CCND1*, and *TNF* were significantly upregulated in ovarian serous cystadenocarcinoma (SOC) samples compared with normal ovarian tissue. In contrast, the expression levels of *ACTB*, *CTNNB1*, *HIF1A*, *IGF1*, *IL6*, *PTEN*, *STAT3*, and *TIMP1* did not show statistically significant differences between SOC and normal samples (Fig. 5). Survival analysis indicated that none of the identified hub genes showed statistically significant associations with overall survival in OC patients (Supplementary Fig. 1). However, expression profiling of the 12 hub genes across different clinical stages of OC, as shown in Fig. 6, revealed notable stage-specific differences. Specifically, *TNF* showed significant variation in expression across stages ($P < 0.0238$) (Fig. 6A), *STAT3* ($P < 0.0213$) (Fig. 6C), *CTNNB1* ($P < 0.0268$) (Fig. 6D), and *CXCL8* ($P < 0.00183$) (Fig. 6I) in patients with different stages of OC.

Discussion

CA125 has been used as a diagnostic tool since 1980¹⁹, commonly assessing malignancy risk with a specificity of 90% and a sensitivity of 60%. However, its ability to detect OC in early stages is limited, as only 50% of early-stage patients show elevated levels²⁰. To address this, HE4 has been introduced as a supplementary biomarker. Upregulated in 73% of OC patients

across all stages, HE4 is often used in combination with CA125²¹. However, its levels can be influenced by factors such as contraceptive use and tobacco consumption, which can reduce specificity (89%) and sensitivity (73%)¹⁷. Despite their widespread use, both CA125 and HE4 have limitations, particularly in early-stage OC detection and specificity in inflammatory conditions²⁰⁻²². This highlights the need for complementary biomarkers. While the candidate proteins identified in our study do not individually outperform CA125 or HE4, their combined use could potentially enhance diagnostic accuracy, improving both sensitivity and specificity, particularly for early-stage OC^{20,23}.

This study systematically reviewed proteomic studies published between 2016 and 2022 and performed integrated bioinformatics analyses to identify diagnostic and prognostic protein biomarkers in OC. Through PPI network construction, we identified functionally enriched gene clusters, hub genes, and assessed their expression levels across different clinical stages and overall survival outcomes. Although primary studies have reported statistical associations between certain proteins and OC progression²³⁻²⁶, our integrative analysis highlighted *CCND1*, *CTNNB1*, and *STAT3* as key candidates from tumor tissue samples, and *ALB*, *CXCL8*, and *TNF* from blood samples. While these findings support previous observations, proteomic biomarkers in OC are still under development and require further validation to fully elucidate their roles in disease progression and prognosis.

Immunohistochemistry remains a common method for detecting protein expression in tumor tissue samples^{13,27,28}, whereas mass spectrometry has increasingly been used to explore biomarker presence in blood²³, saliva²⁹, and urine³⁰. Sample type significantly influences biomarker selection. Tissue-based biomarkers provide insights into tumor biology and may help predict chemotherapy response^{31,32}, while fluid-based markers such as those found in blood or saliva offer the advantage of minimally invasive sampling and earlier disease detection^{24,33}. Blood biomarkers could precede clinical manifestation, aiding in differential diagnosis of ovarian masses, improving patient triage, and potentially reducing unnecessary surgical interventions^{19,23}. Our study compiled and analyzed the most frequently reported proteins from both tumor and liquid biopsy samples, aiming to identify markers applicable to routine clinical screening³⁴.

The PPI network analysis revealed five functional clusters in tumor DEGs and two clusters in blood DEGs. From the tumor data, *CCND1* and *CTNNB1* emerged

in cluster 1 (Fig. 2) and STAT3 in cluster 2 (Fig. 2). These genes were selected based on their topological significance and biological function. GO enrichment analysis showed that they were involved in pathways such as regulation of protein serine/threonine kinase activity, cell proliferation, PI3K and Wnt signaling, and epithelial cell proliferation (Table 2).

CCND1, a regulator of the G1/S cell cycle transition³³, was found upregulated in several OC datasets and has been associated with neoplastic transformation, advanced tumor stage, and poor prognosis³⁶⁻³⁸. Sun et al.³⁷ confirmed its overexpression in OC and its role in tumor sites infiltrated by immune cells, contributing to cellular dysfunction. While no direct link to overall survival was found in the GEPIA2 analysis, expression differences between tumor and normal tissues were evident (Fig. 5), suggesting a role in disease progression.

STAT3 is a transcription factor activated by cytokines and growth factors, which, upon phosphorylation, translocates to the nucleus and promotes the transcription of genes such as CCND1, MMP2, and survivin⁴⁰. In OC, constitutive activation of STAT3 has been linked to platinum resistance and enhanced tumor proliferation⁴¹. Furthermore, STAT3 plays a critical role in maintaining cancer stem-like cell properties, promoting angiogenesis, immune evasion, and contributing to chemoresistance⁴². Its inhibition in experimental models has resulted in reduced tumor burden and decreased expression of stemness markers. These findings reinforce the value of STAT3 as both a prognostic biomarker and a therapeutic target⁴¹. In addition, Liu et al. highlighted the role of chronic inflammation and activation of STAT3 in promoting immune evasion and metastasis in OC, strengthening the relevance of STAT3 in inflammatory and oncogenic pathways²².

CTNNB1, a central component of the Wnt signaling pathway, is frequently overexpressed in endometrioid ovarian tumors and advanced OC stages⁴³. Its role in promoting stemness, chemoresistance, and metastasis has been documented⁴³. CTNNB1 is also associated with somatic mutations in OC, according to OMIM, reinforcing its potential as a biomarker of aggressive disease. Wen et al. further showed that CTNNB1 activation through IL-8 enhances epithelial–mesenchymal transition (EMT), increasing tumor cell migration and invasiveness⁴⁴. It is important to consider that CTNNB1 is directly related to somatic mutations in OC according to gene-phenotype relationships on the online catalog of human genes and genetic disorders database (OMIM).

From the blood-derived PPI network, CXCL8 and TNF were identified as *hub* genes within the highest-scoring cluster. GO analysis linked these genes to cytokine activity, growth factor activity, and inflammatory response. CXCL8 (IL-8) has been shown to promote tumor progression by activating the PI3K-Akt and mitogen-activated protein kinase pathways, thereby enhancing cancer cell migration and angiogenesis^{45,46}. Its overexpression has also been associated with EMT and metastatic dissemination⁴⁴. Clinically, elevated serum IL-8 levels have demonstrated diagnostic utility in distinguishing ovarian carcinoma from benign conditions¹⁷. The functional relevance of these biomarkers has been further supported by *in vitro* and *in vivo* studies confirming their involvement in key oncogenic processes such as migration, angiogenesis, tumor-associated inflammation, and invasion^{44,47}.

TNF- α , secreted predominantly by macrophages, exhibits dual functionality, inducing apoptosis under certain conditions while promoting proliferation and invasion under others^{17,48}. In OC, TNF- α , particularly through TNFR2 signaling, has been implicated in morphological changes and tumor cell dissemination⁴⁹. Gupta et al. (2016) reported TNF- α expression in a substantial proportion of OC samples and its association with histologic subtype and parity⁴⁸. Furthermore, Liu et al. showed that proinflammatory cytokines such as TNF- α and CXCL8, along with key signaling pathways including NF- κ B and STAT3, are activated in OC, contributing to an immunosuppressive tumor microenvironment that facilitates disease progression and metastasis²².

ALB, the most abundant plasma protein, was also identified as a hub gene but was found to be significantly downregulated in tumor samples⁵⁰. Hypoalbuminemia has been proposed as a prognostic indicator in epithelial OC and may affect drug delivery and treatment efficacy⁵¹. Its decreased expression in OC samples reinforces its utility as a prognostic marker and its potential relevance in treatment stratification (Fig. 5).

This study is strengthened by its systematic integration of proteomic data from multiple populations, application of standardized bioinformatics tools, and contextual validation through open-access databases. The integration of experimental and clinical evidence from recent studies enhances the biological plausibility of the identified biomarkers and highlights their translational potential in OC diagnosis, prognosis, and therapy. Blood-based biomarkers offer practical advantages such as reduced invasiveness, easier sampling, and potential for real-time monitoring,

making them valuable complementary tools to tissue-based markers³².

Limitations

While this systematic review offers valuable insights into proteomic alterations and biomarker discovery in OC, certain limitations should be acknowledged. First, not all primary studies reported full lists of DEGs, and thresholds for defining up- or downregulation varied across sources. To minimize this variability, we applied consistent selection criteria and focused on studies using validated proteomic platforms. Second, methodological differences such as the use of mass spectrometry versus immunohistochemistry may affect comparability; however, these approaches reflect the heterogeneity of real-world clinical practice and add depth to our integrative analysis. Third, although transcriptomic and multi-omic studies were excluded to ensure focus on clinically translatable protein markers, future integration of multi-omics could enhance biomarker discovery and validation. Fourth, external validation using independent datasets such as the Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium was not performed in this review but represents a valuable next step. Finally, while some biomarkers were identified in both tissue and blood samples, direct comparisons of their diagnostic performance were beyond the scope of this analysis but warrant future investigation. Despite these limitations, the consistent identification of key hub genes across diverse populations and sample types underscores the robustness of our findings. This work contributes to the growing body of evidence supporting proteomics as a promising approach for early detection and prognosis in OC.

Conclusion

This systematic review and integrative bioinformatics analysis identified several candidate proteins, including *ALB*, *CCND1*, *CXCL8*, *CTNNB1*, *STAT3*, and *TNF*, which may hold relevance for the early detection and prognosis of OC. Although none of these biomarkers individually outperformed established markers such as CA125 or HE4, their combined use could improve diagnostic sensitivity and specificity, particularly in early-stage disease. Further clinical validation in independent cohorts, standardization of detection methodologies, and the development of multimarker strategies are essential next steps to support clinical translation. Overall, this study highlights the promise of proteomic biomarker

discovery and bioinformatics integration in addressing critical challenges in OC screening and management.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest.

Funding

This study was financially supported by Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS.

Ethical considerations

Protection of human subjects and animals. The authors declare that no experiments on humans or animals were performed for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. This study does not involve personal patient data, medical records, or biological samples and does not require ethical approval. SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing or creation of the content of this manuscript.

Supplementary data

Supplementary data is available at DOI: 10.24875/RECHOG.25000011. This data has been provided by the corresponding author and published online for the benefit of readers. The content of the supplementary data is the sole responsibility of the authors.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-63.
2. Xiao Y, Bi M, Guo H, Li M. Multi-omics approaches for biomarker discovery in early ovarian cancer diagnosis. *EBioMedicine.* 2022;79:104001.
3. Hossain KR, Escobar Bermeo JD, Warton K, Valenzuela SM. New approaches and biomarker candidates for the early detection of ovarian cancer. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:819183.
4. Kang UB. Proteomic interrogation in cancer biomarker. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1187:305-22.
5. Poersch A, Grassi ML, Carvalho VP, Lanfredi GP, Palma CS, Greene LJ, et al. A proteomic signature of ovarian cancer tumor fluid identified by highthroughput and verified by targeted proteomics. *J Proteomics.* 2016;145:226-36.
6. Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, et al. *Pravila PRISMA 2020.* *Medicina Fluminensis.* 2021;57:444-465
7. Szklarczyk D, Gable AL, Nastou KC, Lyon D, Kirsch R, Pyysalo S, et al. Erratum: The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets (*Nucleic Acids Research* 2021;49:D605–D612). *Nucleic Acids Research.* 2021;49:10800
8. Otasek D, Morris JH, Bouças J, Pico AR, Demchak B. Cytoscape automation: empowering workflow-based network analysis. *Genome Biol.* 2019;20:185.

9. Yang D, He Y, Wu B, Deng Y, Wang N, Li M, et al. Integrated bioinformatics analysis for the screening of hub genes and therapeutic drugs in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020;13:10.
10. Chin CH, Chen SH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. Cytohubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol.* 2014;8 Suppl 4:S11.
11. Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:W98-102.
12. Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SA, Creighton CJ, Ponce-Rodriguez I, Chakravarti BV, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses. *Neoplasia.* 2017;19:649-58.
13. Bassiouny D, Ismail N, Dubé V, Han G, Cesari M, Lu FI, et al. Comprehensive clinicopathologic and updated immunohistochemical characterization of primary ovarian mucinous carcinoma. *Int J Surg Pathol.* 2018;26:306-17.
14. Lehtinen L, Vesterkvist P, Roering P, Korpela T, Hattara L, Kaipio K, et al. REG4 is highly expressed in mucinous ovarian cancer: a potential novel serum biomarker. *PLoS One.* 2016;11:e0151590.
15. Pierson WE, Peters PN, Chang MT, Chen LM, Quigley DA, Ashworth A, et al. An integrated molecular profile of endometrioid ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;157:55-61.
16. Young EY, Weir A, Meagher NS, Farrington K, Nelson GS, Ghatage P, et al. CCNE1 and survival of patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: an ovarian tumor tissue analysis consortium study. *Cancer.* 2022;129:697-713.
17. Pawlik W, Pawlik J, Kozłowski M, Łuczowska K, Kwiatkowski S, Kwiatkowska E, et al. The clinical importance of IL-6, IL-8, and TNF- α in patients with ovarian carcinoma and benign cystic lesions. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:1625.
18. Shen J, Yu S, Sun X, Yin M, Fei J, Zhou J. Identification of key biomarkers associated with development and prognosis in patients with ovarian carcinoma: evidence from bioinformatic analysis. *J Ovarian Res.* 2019;12:110.
19. Atallah GA, Abd Aziz NH, Teik CK, Shafiee MN, Kampan NC. New predictive biomarkers for ovarian cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:465.
20. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 2019;12:28.
21. Bast RC Jr., Lu Z, Han CY, Lu KH, Anderson KS, Drescher CW, et al. Biomarkers and strategies for early detection of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29:2504-12.
22. Liu C, Yin Q, Wu Z, Li W, Huang J, Chen B, et al. Inflammation and immune escape in ovarian cancer: pathways and therapeutic opportunities. *J Inflamm Res.* 2025;18:895-909.
23. Swiatly A, Horala A, Hajduk J, Matysiak J, Nowak-Markwitz E, Kokot ZJ. MALDI-TOF-MS analysis in discovery and identification of serum proteomic patterns of ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2017;17:472.
24. Enroth S, Berggrund M, Lycke M, Broberg J, Lundberg M, Assarsson E, et al. High throughput proteomics identifies a high-accuracy 11 plasma protein biomarker signature for ovarian cancer. *Commun Biol.* 2019;2:221.
25. Huh S, Kang C, Park JE, Nam D, Kim SI, Seol A, et al. Novel diagnostic biomarkers for high-grade serous ovarian cancer uncovered by data-independent acquisition mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2022;21:246-59.
26. Xu M, Zhang B, Zhang M, Liu Y, Yin FL, Liu X, et al. Clinical relevance of expression of B7-H1 and B7-H4 in ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2016;11:2815-9.
27. Martins FC, Couturier DL, Paterson A, Karnezis AN, Chow C, Nazeran TM, et al. Clinical and pathological associations of PTEN expression in ovarian cancer: a multicentre study from the ovarian tumour tissue analysis consortium. *Br J Cancer.* 2020;123:793-802.
28. Sethi A, Kumar L, Mathur S, Mahey R, Kachhawa G, Bhatla N. Prognostic significance of HE4 tissue expression in serous epithelial ovarian carcinoma. *South Asian J Cancer.* 2022;11:125-32.
29. Tajmul M, Parween F, Singh L, Mathur SR, Sharma JB, Kumar S, et al. Identification and validation of salivary proteomic signatures for non-invasive detection of ovarian cancer. *Int J Biol Macromol.* 2018;108:503-14.
30. Ni M, Zhou J, Zhu Z, Yuan J, Gong W. A novel classifier based on urinary proteomics for distinguishing between benign and malignant ovarian tumors. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:712196.
31. Engqvist H, Parris TZ, Kovács A, Nemes S, Rönnerman EW, De Lara S, et al. Immunohistochemical validation of COL3A1, GPR158 and PITHD1 as prognostic biomarkers in early-stage ovarian carcinomas. *BMC Cancer.* 2019;19:928.
32. Wang J, Dean DC, Hornicek FJ, Shi H, Duan Z. Cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) is a novel prognostic marker and therapeutic target in ovarian cancer. *FASEB J.* 2019;33:5990-6000.
33. Ueland FR. A perspective on ovarian cancer biomarkers: past, present and yet-to-come. *Diagnostics (Basel).* 2017;7:14.
34. Kasimir-Bauer S, Roder J, Obermayr E, Mahner S, Vergote I, Loverix L, et al. Definition and independent validation of a proteomic-classifier in ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12:2519.
35. Topacio BR, Zatulovskiy E, Cristea S, Xie S, Carrie S, Rubin SM, et al. Cyclin D-Cdk4,6 drives cell-cycle progression via the retinoblastoma protein's C-terminal helix. *Mol Cell.* 2019;74:758-70.e4.
36. Sallum LF, Andrade L, Costa LB, Ramalho S, Ferracini AC, Natal RA, et al. BRCA1, Ki67, and β -catenin immunoreexpression is not related to differentiation, platinum response, or prognosis in women with low- and high-grade serous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:437-47.
37. Kanter M, Turan G, Usta C, Usta A, Esen HH, Tavli L, et al. Survivin and cyclin D1 expressions are associated with malignant potential in mucinous ovarian neoplasms. *J Mol Histol.* 2016;47:145-52.
38. Turan G, Usta CS, Usta A, Kanter M, Tavli L, Karacan M, et al. The expression of HER-2/neu (c-erbB2), survivin and cyclin D1 in serous ovarian neoplasms: their correlation with clinicopathological variables. *J Mol Histol.* 2014;45:679-87.
39. Sun J, Feng Q, Xu Y, Liu P, Wu Y. Analysis of prognostic value of lactate metabolism-related genes in ovarian cancer based on bioinformatics. *J Ovarian Res.* 2024;17:110.
40. Liang R, Chen X, Chen L, Wan F, Chen K, Sun Y, et al. STAT3 signaling in ovarian cancer: a potential therapeutic target. *J Cancer.* 2020;11:837-48.
41. Abubaker K, Luwor RB, Zhu H, McNally O, Quinn MA, Burns CJ, et al. Inhibition of the JAK2/STAT3 pathway in ovarian cancer results in the loss of cancer stem cell-like characteristics and a reduced tumor burden. *BMC Cancer.* 2014;14:317.
42. Wu CJ, Sundararajan V, Sheu BC, Huang RY, Wei LH. Activation of STAT3 and STAT5 signaling in epithelial ovarian cancer progression: mechanism and therapeutic opportunity. *Cancers (Basel).* 2019;12:24.
43. Teeuwssen M, Fodde R. Wnt signaling in ovarian cancer stemness, EMT, and therapy resistance. *J Clin Med.* 2019;8:1658.
44. Wen J, Zhao Z, Huang L, Wang L, Miao Y, Wu J. IL-8 promotes cell migration through regulating EMT by activating the Wnt/ β -catenin pathway in ovarian cancer. *J Cell Mol Med.* 2020;24:1588-98.
45. Gyllensten U, Hedlund-Lindberg J, Svensson J, Manninen J, Öst T, Ramsell J, et al. Next generation plasma proteomics identifies high-precision biomarker candidates for ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14:1757.
46. Deng F, Weng Y, Li X, Wang T, Fan M, Shi Q. Overexpression of IL-8 promotes cell migration via PI3K-Akt signaling pathway and EMT in triple-negative breast cancer. *Pathol Res Pract.* 2020;216:152902.
47. Gupta M, Babic A, Beck AH, Terry K. TNF- α expression, risk factors, and inflammatory exposures in ovarian cancer: evidence for an inflammatory pathway of ovarian carcinogenesis? *Hum Pathol.* 2016;54:82-91.
48. Nomelini RS, Borges Júnior LE, De Lima CA, Chiovato AF, Micheli DC, Tavares-Murta BM, et al. TNF-R2 in tumor microenvironment as prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Clin Exp Med.* 2018;18:547-54.
49. Piura B, Medina L, Rabinovich A, Dyomin V, Levy RS, Huleihel M. Distinct expression and localization of TNF system in ovarian carcinoma tissues: possible involvement of TNF- α in morphological changes of ovarian cancerous cells. *Anticancer Res.* 2014;34:745-52.
50. Ge LN, Wang F. Prognostic significance of preoperative serum albumin in epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Cancer Manag Res.* 2018;10:815-25.
51. Schwartz GG, Tretli S, Klug MG, Robsahm TE. Women who develop ovarian cancer show an increase in serum calcium and a decrease in serum albumin. A longitudinal study in the janus serum Bank cohort. *Gynecol Oncol.* 2020;159:264-9.