

TESIS DOCTORAL



RECONSTRUCCIÓN VOLUMÉTRICA CON GEL DE PLAQUETAS EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR DE LOS TUMORES DE LA MAMA

Mireia Botey Fernández

BARCELONA, DICIEMBRE 2012



Departamento de Cirugía General

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Directores de Tesis:

Dr.J.Fernández-Llamazares Rodríguez

Dr.J.F. Julián Ibáñez

Doctorando:

Mireia Botey Fernández

JAIME FERNÁNDEZ-LLAMAZARES RODRÍGUEZ Catedrático de Patología Clínica
Quirúrgica de la Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral "Reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas en el tratamiento quirúrgico conservador de los tumores de la mama", del que es autora la Dra. Mireia Botey Fernández, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentada para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona, a 1 de Septiembre del 2012.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a vertical line, likely representing the name Jaime Fernández-Llamazares Rodríguez.

Dr. Jaime Fdez-Llamazares Rodríguez

JUAN FRANCISCO JULIÁN IBÁÑEZ, Doctorado en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado de Patología y Clínica Quirúrgica de la Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que el trabajo de tesis doctoral " Reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas en el tratamiento quirúrgico conservador de los tumores de la mama", del que es autora la Dra. Mireia Botey Fernández, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentada para su lectura ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firma el presente certificado en Badalona, a 1 de Septiembre del 2012.



Dr. Juan Francisco Julián Ibáñez

*Dedicado a mis padres, marido, familia y amigas,
que son mis pilares y me dan vida
para que no deje de ilusionarme
por mi querida profesión.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. J. Fdez-Llamazares, jefe del Servicio de Cirugía General, quien ha ayudado ha desarrollarme en esta profesión, apoyándome des de el primer día que inicié la residencia, sabiendo como podía ilusionarme y motivarme para aprender la cirugía, consiguiendo orgullosamente formarme como especialista en Cirugía General del Hospital Germans Trias i Pujol.

Al Dr.JF.Julian, mi tutor, cirujano del Servicio de Cirugía General y de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol, por enseñarme las mejores aptitudes quirúrgicas, la mejor relación médico-paciente y por confiar en mí proponiéndome este proyecto, que tras 5 años de investigación, lucha, ilusión, alegrías y mucha dedicación, presento como tesis doctoral. Por no dejarme nunca de enseñar y a quien nunca dejaré de admirar.

Al Dr. Navinés y la Dra. Pascual, del Servicio de Cirugía General y de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol, con quienes he recibido siempre un apoyo incondicional, han participado en mi formación en la cirugía de la mama y junto con el Dr. Julián han sido colaboradores de la investigación.

Al Dr. Grifols y Dra. Esther, del Banco de Sangre y Tejidos del Hospital Germans Trias i Pujol, quienes siempre con mucho entusiasmo han participado del proyecto y han sido piezas clave para poder desarrollarlo. Han sido ejemplo de un buen trabajo en equipo.

Al Dr. Mariscal y Dra. Vizcaya, de la Servicio de Radiología de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol, por permitir hacer un seguimiento estricto de

las pacientes y con mucho interés, pudiendo describir los hallazgos radiológicos del gel de plaquetas en el lecho de la tumorectomía. Agradezco su entusiasmo y dedicación en el proyecto.

A la Dra. Sánchez y Dr. Arce, del Servicio de Radiología del Hospital Germans Trias i Pujol, por ayudarnos y participar en el estudio con las imágenes de la resonancia magnética nuclear en las mamas postoperadas.

A la Dra. Castellà, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Germans Trias i Pujol, por participar en la descripción histológica de las biopsias realizadas durante el seguimiento de las pacientes.

A la Dra. Ballester, del Servicio de Radioterapia del Hospital Germans Trias i Pujol, a la Dra. Margelí y la Dra. Cirauqui del Servicio de Oncología del Hospital Germans Trias i Pujol y a las Dras. Vallejo y Solà, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Germans Trias i Pujol, por participar en los comités oncológicos de la Unidad de Patología Mamaria y colaborar en el proyecto de investigación con sus conocimientos.

Al Infermero O.Bascuñana del Banco de Sangre y Tejidos por contribuir en el proceso de la plaquetoaféresis y formación del gel de plaquetas y la enfermera Generosa del Dios, de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol, por su trato siempre sensible y humano con las pacientes.

Gracias muy especialmente al Dr. Alastrue y la Dra. Piñol, jefes clínicos del Servicio de Cirugía General, a todos los cirujanos y residentes del Servicio de Cirugía General del Hospital Germans Trias i Pujol, especialmente a la Dra. M.Torres, quienes han conseguido

transmitirme su pasión por la Cirugía, me han formado y les debo mi desarrollo profesional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER DE MAMA

1.1.1. Embriología y Anatomía de la mama	Página 2-4
1.1.2. Epidemiología. Factores de riesgo	Página 5-16
1.1.3. Lesiones premalignas de la mama	Página 17
1.1.4. Tumores Benignos de la mama	Página 18-25
1.1.5. Tipos de Tumores Malignos y Factores pronósticos	Página 26-33
1.1.6. Presentación clínica. Mamografía. Ecografía. Resonancia Magnética Nuclear RMN. Biopsia.	Página 34-43
1.1.7. Historia y evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	Página 44-51
1.1.8. Papel de la cirugía. Indicaciones de la cirugía. Tumorectomía, Mastectomía y sus complicaciones	Página 52-58
1.1.9. Recidiva local y Tasa de Reintervenciones	Página 59

1.2 ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL Y FUTURO DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA EN EL CÁNCER DE MAMA

1.2.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA EN EL CÁNCER DE MAMA	
1.2.1.1 Primeras reconstrucciones autógenas y con implantes	Página 60-64
1.2.1.2. Técnicas modernas:	
- Reconstrucciones con implantes	Página 65-69
- Reconstrucciones autógenas con colgajos cutáneos con implantes y con colgajos miocutáneos	Página 70-78

1.2.2.PERSPECTIVAS ACTUALES Y FUTURAS. NUEVOS RETOS PARA LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA

Página 79-80

1.2.2.1.Optimización de las técnicas conservadoras tradicionales con colgajos dermoglandulares.

Página 81-83

1.2.2.2. Las técnicas oncoplásticas

Página 84-88

1.2.2.3. Llenado del defecto tras la tumorectomía con células adiposas “lipofilling” o con ácido hialurónico.

Página 89-93

1.2.2.4. Colgajo de Omento para tumores inferiomediales de la mama.

Página 94

1.2.2.5. Reconstrucción parcial de la mama con colgajos miocutáneos

Página 95

1.3 PLAQUETAS Y PRP (Plasma Rico en Plaquetas)

1.3.1 Las Plaquetas. ¿Qué son?. Fases de la hemostasia y de la reparación tisular

Página 96-110

1.3.2. Moléculas Específicas de las plaquetas (P-selectina, CD40L, TF, MMP)

Página 111-118

1.3.3. Cicatrización, angiogénesis y osteogénesis. Influencia de las plaquetas

Página 119-123

1.3.4. Defensa huésped y respuesta inmune de las plaquetas	Página 124-128
1.3.5. Las Funciones no hemostáticas de las plaquetas y su implicación con enfermedades	Página 129-136
1.3.6. Cáncer, Metástasis y plaquetas	Página 137-139
1.3.7. Que es el PRP (Plasma Rico en Plaquetas) y el gel de plaquetas. Plaquetoféresis. Utilidad actual del PRP	Página 140-151

2.JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO	Página 152-153
--	----------------

3.HIPÓTESIS	Página 154-155
--------------------	----------------

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	Página 156-157
-------------------------	----------------

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	Página 156-157
----------------------------	----------------

5. MUESTRA POBLACIONAL Y METODOLOGÍA

5.1.DISEÑO DEL ESTUDIO	Página 159
------------------------	------------

5.2.POBLACIÓN DE ESTUDIO	Página 159
--------------------------	------------

5.3.CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	Página 160
--	------------

5.4.PLAN DE TRABAJO

5.4.1. PROTOCOLO PREOPERATORIO DE LOS CASOS	Página 161-173
---	----------------

5.4.2. PROTOCOLO INTRAOPERATORIO DE LOS CASOS	Página 174-175
---	----------------

5.4.3. PROTOCOLO POSTOPERATORIO DE LOS CASOS	Página 176-177
--	----------------

5.4.4. PROTOCOLO DE LOS CONTROLES	Página 178-179
-----------------------------------	----------------

5.4.5. RECOGIDA DE DATOS	Página 179
--------------------------	------------

5.4.5.1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	Página 180-184
--	----------------

5.4.5.2. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA (SF-36, FACT-B, Body Image Scale)	Página 185-191
---	----------------

5.4.5.3. ICONOGRAFÍA Y BIOPSIA DE LAS PACIENTES	Página 192
---	------------

ECOGRAFÍA

MAMOGRAFÍA

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
FOTOGRAFÍA

5.5. ANÁLISIS DE LOS COSTES

Página 193-198

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Página 199

6. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS CLÍNICOS

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

Página 201

- Edad
- Comorbilidad según Índice de Charlson
- Tumorectomías previas

6.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

6.1.2.1. Diagnóstico del tumor

Página 202-203

- BAG
- Ecografía
- PAAF
- PAAF y BAG

6.1.2.2. Estadio del Tumor

Página 203

6.1.2.3. Histología del Tumor

Página 204-205

6.1.2.4. Localización del Tumor en la mama

Página 205-209

6.1.2.5. Tamaño del Tumor

Página 209-210

6.1.2.6. Otras características del Tumor

Página 210-211

- Palpable o no palpable
- Presencia o no de microcalcificaciones
- Presencia de Multifocalidad
- Invasión vascular
- Invasión perineural

6.1.2.7. Afectación ganglionar

Página 211-212

- Biopsia del ganglio centinela positivo
- Número de ganglios axilares afectados

6.1.2.8. Determinación de receptores hormonales

Página 212-213

- Estrógenos

- Progesterona
- ERB-2 positivo

6.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO Y QUIRÚRGICO

Página 213-216

- Pacientes con Tratamiento neoadyuvante
- Pacientes con vaciamiento axilar de entrada sin biopsia del ganglio centinela
- Pacientes con biopsia del ganglio centinela axilar
- Pacientes con biopsia positiva del ganglio centinela axilar
- Márgenes de seguridad de las tumorectomías

6.1.4. REINTERVENCIONES

Página 217-218

- Pacientes con Márgenes no libres de la tumorectomía
 - Ampliación de márgenes
 - Mastectomía

6.1.4.1. Análisis de los márgenes de seguridad

Página 218-219

6.1.5. RESULTADOS ICONOGRÁFICOS

Página 219-231

- Ecografía
- Mamografía
- Resonancia Magnética Nuclear
- Fotografía. Valoración estética según la escala de clough modificada

6.1.6. RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS AL AÑO DE LA INTERVENCIÓN DEL GRUPO PLAQUETAS

Página 219-229

6.2. ANÁLISIS DE LOS RECURSOS

6.2.1. CUANTIFICACIÓN DE LOS RECURSOS DURANTE LA INTERVENCIÓN

6.2.1.1. Tiempo en quirófano

Página 232

6.2.1.2. Tipo de Marcaje preoperatorio del tumor

Página 232-233

- Guía metálica
- R.O.L.L.

6.3.3. Resultado de calidad de vida según el cuestionario adaptado
Body Image Scale

Página 248

6.3.4. Valoración de la satisfacción de las pacientes y del cirujano
(únicamente de las pacientes intervenidas con gel de
plaquetas)

Página 248

6.4. ANÁLISIS ECONÓMICO

6.4.1. Coste por paciente del tratamiento neo-adyuvante y de la
intervención quirúrgica

Página 249-250

6.4.2. Coste por paciente de la estancia hospitalaria y de las
complicaciones durante el ingreso

Página 251

6.4.3. Coste por paciente del seguimiento (2 años) Página 251-252
- Pruebas de seguimiento
- Visitas con los profesionales
- Tratamiento oncológico
- Complicaciones al alta hospitalaria

6.4.4. Coste global por paciente a los 2 años de seguimiento

Página 252-253

6.5. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LOS
COSTES MEDIOS GLOBALES DE LOS CASOS (GRUPO CON GEL) Y
CONTROLES (GRUPO SIN GEL)

Página 253-255

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y POSIBLES LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Página 256-260

8. DISCUSIÓN

Página 261-269

9. PRESUPUESTO, FINANCIACIÓN Y ESTADO DE PROTECCIÓN INTELECTUAL

Página 270-279

10. CONCLUSIONES

Página 279-281

11. DIVULGACIÓN/RELEVANCIA CIENTÍFICA Y APLICABILIDAD CLÍNICA

Página 282-283

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Página 284-311

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER DE MAMA

1.1.1. Embriología y Anatomía de la mama

Embriología

La glándula mamaria proviene del ectodermo y es un anejo cutáneo modificado. El esbozo mamario primitivo consta de 16 a 24 yemas epiteliales que hacia el final del embarazo desarrollan una luz dando lugar a los alvéolos, canalículos y conductos galactóforos. En la pubertad, el aumento de tamaño de la glándula mamaria separa en 2 hojas la fascia superficial donde se encontraba alojado el esbozo mamario primitivo. Las estructuras neurovasculares de la piel y de la glándula quedan íntimamente relacionadas y con gran interdependencia.

Anatomía

La mama está formada por tejido glandular (epitelial y conjuntivo) y por tejido adiposo. Consta de 10 a 15 lóbulos no individualizables quirúrgicamente, por lo que la cirugía de la mama no es segmentaria, sino que depende más de la distribución de los vasos. En la cara anterior de la glándula se encuentra una lámina conjuntiva subcutánea conocida como ligamento de Cooper donde se insertan unas crestas fibroglandulares llamadas de Duret. En la cara posterior existe un espacio fácil de disecar y atravesado por vasos perforantes, formado por delante por la hoja posterior de la fascia superficial y por detrás por la fascia prepectoral.

La glándula mamaria se encuentra situada delante del músculo pectoral mayor. Su base se extiende desde la segunda costilla hasta la sexta y desde el borde externo

del esternón hasta la línea axilar anterior. En su cima se halla el complejo areola pezón (CAP) (Figura 1).

La vascularización de la mama está íntimamente relacionada con la de la piel. Existen 3 redes vasculares: 1) una red anterior, que a su vez comprende una red subdérmica rica en anastomosis (más densa en las proximidades del CAP) y otra red preglandular, en la superficie de la glándula, que comunica con la anterior a través de las crestas de Duret; 2) una red retromamaria y 3) una red anastomótica intramamaria. La sangre proviene principalmente de ramas de la arteria mamaria externa y ramas perforantes intercostales de la arteria mamaria interna.

Además, recibe ramas de la arteria acromiotorácica y de perforantes de las arterias intercostales. La vascularización del CAP procede de una red profunda que sigue el trayecto de los conductos galactóforos y de una red superficial subdérmica, ambas interconectadas formando un círculo periareolar. Esta abundante irrigación permite despegar por completo el CAP de la glándula mamaria mediante una incisión semicircular si se conserva la red subdérmica (0,5-1 cm. por debajo de la piel). También se puede realizar una incisión circunferencial alrededor de la areola ya que conservará el riego a través de la red profunda.

El drenaje linfático está formado por una red cutánea superficial que se hace más densa alrededor del CAP (red periareolar de Sappey) y una red mamaria profunda.

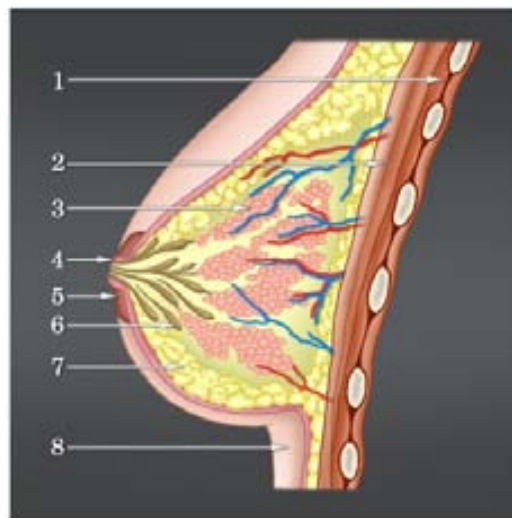


Figura 1. Anatomía de la Mama

1. Musculatura intercostal, 2. Músculo pectoral, 3. Glándula mamaria, 4 y 5. Complejo areola pezón (CAP), 6. Conductos galactóforos, 7. Tejido celular subcutáneo, 8. Surco submamario.

Ambas drenan en los ganglios axilares y, en menor medida, en los mamarios internos, a nivel de los 3 primeros espacios intercostales, por detrás del músculo intercostal y por delante de la pleura. De forma genérica se asume que los cuadrantes externos drenan en las cadenas axilares y los cuadrantes internos en las cadenas mamarias internas, sin que, por supuesto, estos últimos dejen de presentar drenaje hacia las cadenas axilares. Las cadenas infraclaviculares y supraclaviculares se conforman como las “segundas estaciones de drenaje linfático”(1).

1.1.2. Epidemiología y factores de riesgo

Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en Europa, representando el 28% de todos los cánceres y es la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina. Según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, cada año se diagnostican unos 400.000 casos nuevos de cáncer de mama en Europa, con una tasa estandarizada de incidencia de 110 casos por 100.000 mujeres. Según las estadísticas, 1 de cada 8 mujeres desarrollarán un cáncer de mama a lo largo de su vida.

También es la localización más frecuente en mujeres españolas: supone casi la cuarta parte de los casos de cáncer femeninos, y su incidencia está aumentando entre un 2-3% anual. Entre las posibles causas de este incremento están los cambios en los patrones reproductivos y en los hábitos de vida y la introducción de la terapia hormonal sustitutiva (2).

Incidencia

En nuestro país, con una tasa de incidencia estandarizada estimada de 93,6 casos por 100.000 mujeres-año para 2006, ocupa una posición intermedia entre los países de Europa occidental y los del este.

Así mismo, existe mayor incidencia para la raza blanca que para la de color, y para la raza judía independientemente de otros factores de riesgo. Sin embargo, se

observa que con la inmigración, a los 10 años de estancia, el riesgo es equivalente al resto de habitantes residentes (2).

Mortalidad

Según el último estudio publicado en septiembre del 2011 por el grupo de Milán, en Europa la mortalidad por cáncer de mama disminuyó en un 6,9% entre 2002 y 2006, de 17,9 a 16.7/100, 000 casos. Los mayores descensos fueron en el norte de Europa, pero la disminución más reciente, también se ha observado en Europa Central y Oriental. En el 2007, los principales países europeos en su conjunto tuvieron las tasas de mortalidad de cáncer de mama entre 15 y 19 / 100 000 habitantes. En términos relativos, el descenso de la mortalidad fue mayor a una edad más joven (-11,6% a la edad de 20-49 años, entre 2002 y 2007 en la UE), y se hicieron más pequeñas con la edad (-6,6% a la edad de 50 a 69, -5,0 % a la edad de 70-79 años). En esta reciente revisión, se confirma y la caída persistente y constante de la mortalidad por cáncer de mama en Europa durante los últimos 25-30 años, debido principalmente a los programas de screening y los avances terapéutico (3).

Supervivencia

La supervivencia global en Europa a los 5 años es cercana al 79%, inferior a la observada en EEUU (90%), y ha aumentado en los últimos años. En España, se sitúa en un 83%, significativamente más alta que la media europea (2).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo conocidos y que se asocian a cáncer de mama son múltiples pero la mayor parte de ellos se asocian a un riesgo moderado, de hecho, únicamente el 12% de los pacientes con cáncer de mama tienen un factor de riesgo identificable. Todo ello nos indica que los factores de riesgo no son, en sí mismos, causantes del cáncer de mama, pero es importante tenerlos presentes desde el punto de vista preventivo, puesto que aumentan la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Además, existen factores ambientales y de estilo de vida, lo que justifica la variación en la incidencia geográfica, étnica y cultural.

Los principales factores de riesgo son:

- El sexo: El 99% casos son mujeres (4).
- La edad: La incidencia máxima entre los 45 y los 55 años (4).

Mutaciones de Alto Riesgo

Hasta ahora existen al menos 5 mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2, P53, PTEN y ATM, que predisponen al cáncer de mama. Las mutaciones en el BRCA1 y BRCA2 pueden provocar aumento en el riesgo de cáncer de mama, especialmente, y cáncer de ovario. Mutaciones en la línea germinal del P53 predispone al síndrome neoplásico de Li-Fraumeni (incluyendo sarcomas infantiles y tumores cerebrales, así como cáncer de mama de inicio temprano) y aquellos en PTEN son responsables para la enfermedad de Cowden (de la cual el cáncer de mama es la característica principal) (5).

Polimorfismo de Bajo Riesgo

Debido a que se ha estimado que los factores hereditarios son responsables de aproximadamente un cuarto de las diferencias individuales en la susceptibilidad para cáncer de mama y las mutaciones de alto riesgo representan alrededor de únicamente el 5% de todos los cánceres de mama, un componente esencial de riesgo de cáncer de mama, pudiese estar determinado por el efecto combinado de muchos polimorfismos de bajo riesgo. La mayor parte de los estudios de polimorfismo han estado buscando genes que puedan alterar el metabolismo de las hormonas esteroideas o componentes carcinogénicos. Diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de genotipos fueron observadas para cuatro genes (CYO19, GSTP1, P53 y, para cáncer de mama postmenopáusico el GSTM1) pero únicamente uno de estos alelos parece tener importancia funcional (el polimorfismo GSTP1 Ile05Val, el cual reduce la actividad detoxificante de la enzima), pero se necesitan más estudios (5).

Historia Familiar

Las pruebas de la predisposición genética para el cáncer de mama derivan, originalmente, de observaciones de cánceres en grupos familiares y el aumento de riesgo de cáncer de mama en individuos con algún síndrome genéticamente determinado. La agregación familiar puede ser atribuida tanto a genes compartidos como a medio ambiente y estilos de vida compartidos. La mayor parte de los estudios sobre riesgo familiar de cáncer de mama han encontrado cerca de el doble de riesgo para parientes en primer grado (madres, hermanas e hijas) de pacientes afectados. Con parientes de segundo grado afectados (abuelas, tías, etc.) existe un menor incremento en el riesgo (5).

Antecedentes personales:

Haber padecido un cáncer de mama previo o bien un cáncer de ovario, endometrio próstata y colon.

También el presentar antecedentes de enfermedades proliferativas de la mama, como el diagnóstico histológico de hiperplasia epitelial típica, que puede malignizar hacia hiperplasia atípica y a su vez a carcinoma in situ.

Menarquia y Menopausia

La menarquia precoz (< 12 años) y la menopausia tardía (> 50 años) se consideran factores de riesgo. Así, las mujeres que comienzan a menstruar antes de los 12 años, tienen un riesgo relativo de cáncer invasor de 1.3 comparadas con aquellas que comenzaron después de los 15 años. Por cada año de retraso en la presentación de la menarquia, el riesgo disminuye cerca del 5%. Y del mismo modo, aquellas mujeres que entran en la menopausia a los 55 años o después, muestran un riesgo relativo de 1.22 comparadas con aquellas que la experimentan antes de los 45 años. La magnitud de este efecto es similar porque la menopausia se presente de forma natural, o como resultado de una ooforectomía bilateral, lo que cual sugiere que el número total de ciclos menstruales ovulatorios a las que una mujer está sometida durante toda su vida, es lo que constituye el factor de riesgo de cáncer de mama, seguramente relacionado con la mayor exposición hormonal del tejido mamario (6).

Hormonas Endógenas

Para las mujeres postmenopáusicas, los estudios han mostrado una asociación positiva entre las concentraciones de estradiol y el riesgo de cáncer de mama,

teniendo cerca del doble de riesgo, en relación a las mujeres con bajas concentraciones de esta hormona. Una asociación positiva también ha sido observada en algunos estudios con otras hormonas sexuales, como prolactina y factor 1 de crecimiento tipo insulínico (6).

Antropometría

La altura de la mujer adulta muestra una débil asociación positiva con el riesgo de cáncer de mama. El promedio de altura es sustancialmente mayor en poblaciones con tasas más altas de cáncer de mama que en poblaciones con tasas más bajas. Dentro de las poblaciones, una altura superior a 10 cm. está típicamente asociada un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama en un 10%. La razón de esta asociación no está establecida; la altura está positivamente correlacionada con la ingesta de energía durante el crecimiento y con la menarquia temprana.

Por otro lado, se ha estimado que un aumento en el índice de masa corporal (IMC) aumenta el riesgo de cáncer de mama, sin embargo, esta relación no es igual en mujeres pre o postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas, la obesidad incrementa el riesgo de cáncer de mama; el riesgo es de cerca de hasta un 50% más alto en mujeres obesas (IMC >30 Kg/m²) que en mujeres delgadas (IMC de 20 Kg/m²). Esta asociación no es observada en mujeres premenopáusicas entre quienes algunos estudios ha sugerido que la obesidad puede tener un pequeño papel protector. La razón de esta diferencia se ha intentado explicar debido a que la acumulación de grasa corporal en la mujer post-menopáusica es usualmente abdominal, lo cual se ha asociado a origen extragonadal de estrógenos biológicamente disponibles, prolongando la exposición del tejido mamario a la acción de dichas hormonas (5).

Partos

Los partos parecen tener un efecto dual en relación al riesgo de cáncer de mama. Lo incrementa en el período inmediatamente posterior al nacimiento, pero este aumento en el riesgo disminuye gradualmente y, a largo plazo, el efecto de un nacimiento es protector contra la enfermedad. Comparadas con las mujeres nulíparas, las mujeres que han tenido al menos un embarazo a término tienen, en promedio, alrededor de un 25% de reducción en el riesgo de cáncer de mama. Además, la protección se ve incrementada con el aumento en el número de embarazos a término, de manera que, una mujer con cinco o más hijos, tiene cerca de la mitad del riesgo que una mujer nulípara.

La edad del primer embarazo a término también influye independientemente del número total de embarazos; la protección es mayor a menor edad del primer parto a término. En un meta-análisis de estudios de países Nórdicos, las mujeres que tuvieron su primer hijo por debajo de los 20 años tuvieron un 30% de disminución de riesgo de cáncer de mama que aquellas que lo tuvieron después de los 35 años. Las pruebas acerca de la influencia de los embarazos incompletos, incluyendo abortos (inducidos o no), es menos clara, pero no parecen provocar grandes efectos sobre el riesgo de cáncer de mama en ningún sentido (7).

Lactancia

El efecto de la lactancia sobre el riesgo de cáncer de mama ha sido controvertido, probablemente debido a que los cambios en el riesgo asociados con el promedio de lactancia es pequeño. Sin embargo, estudios recientes en países menos desarrollados, donde la duración total de el período de lactancia puede ser muy largo, han informado de efectos protectores sustanciales. Esto también ha sido observado en algunos estudios realizados en países más desarrollados. Por

ejemplo, el estudio americano de Hormonas Esteroideas y Cáncer de mama examinó la relación entre lactancia y cáncer de mama en más de 4500 mujeres con la enfermedad y encontró que las mujeres que habían amamantado por un total de 25 meses o más tuvieron un 33% de menos riesgo de cáncer de mama, que aquellas quienes nunca amamantaron, este resultado fue ajustado a paridad y edad del primer embarazo a término. Así mismo, parece que el efecto protector de lactancias puede ser más relevante en mujeres jóvenes que en mayores (4).

Anticonceptivos Orales

El riesgo de cáncer de mama está aumentado en cerca del 25% en la usuarias de anticonceptivos orales, pero el exceso de riesgo cae después del cese de su empleo, de manera que, 10 o más años después de suspender su empleo, no se demuestra un incremento significativo en el riesgo. El riesgo no varía significativamente con la duración del uso o el empleo de anticonceptivos orales combinados. El efecto sobre el riesgo de cáncer de mama tampoco varía con el tipo de estrógeno o progestágeno empleado. Así mismo, el uso de anticonceptivos orales combinados, esta asociado con un mayor aumento de cánceres localizados. Estos hallazgos, han sugerido la posibilidad de que el aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales, podría ser debido a un incremento en la vigilancia a la que son sometidas estas pacientes.

El cáncer de mama es raro en mujeres jóvenes, que es cuando comúnmente se emplean los anticonceptivos. Sin embargo, el uso de anticonceptivos en forma tardía en la vida reproductiva de una mujer, podría resultar en un incremento relativo del riesgo de tener un cáncer de mama, en un momento en que convergen mayor número de factores de riesgo. En este último caso, el uso tardío de anticonceptivos orales si podría aumentar el número de casos de cáncer de mama (6).

Terapia Hormonal de Reemplazo

El uso de Terapia de Reemplazo Hormonal Para la Menopáusia (TRHPM) en la mujer menopáusica se realiza en un momento en que la mujer esta en el más alto riesgo para padecer cáncer de mama. Por tanto, las mujeres que emplean estos tratamientos, están en más riesgo de padecer cáncer de mama que aquellas que nunca han usado estas preparaciones. A principio de los años 70 la TRHPM fue recomendada para los síntomas menopáusicos, sin embargo, a partir de los 90 comenzaron a aparecer informes que la relacionaban con un aumento en la incidencia de cáncer de mama. No obstante, no fue hasta que los resultados de un corte de 5 años del estudio Women's Health Initiative (WHI), con 16.000 mujeres postmenopáusicas que empleaban las preparaciones más comunes en el mercado de estrógenos solos o combinados con progesterona, mostró un aumento del riesgo de eventos vasculares cerebrales y enfermedad coronaria, junto a un aumento del 26% en el riesgo de cáncer de mama en un período de 5 años.

Debe insistirse, sin embargo, que el aumento de riesgo para cáncer de mama, hasta ahora, solo es aplicable a los regímenes de terapia estrógeno-progesterona. Aunque los estudios epidemiológicos indican que los estrógenos solos pueden también aumentar el riesgo de cáncer de mama, esto no ha sido demostrado (6).

Dieta

La observación de que la tasa de cáncer de mama es más alta en países con dietas altas en grasas que en Japón y países menos desarrollados donde la ingesta de grasa es mucho menor, llevó a la hipótesis de que las dietas altas en grasas incrementan el riesgo de cáncer de mama. Los mejores datos sobre esta hipótesis vienen de un análisis agrupado de siete estudios prospectivos y ellos no indican

ninguna asociación entre la ingesta de grasa y el riesgo de cáncer de mama en mujeres adultas en países desarrollados. Estos resultados, sin embargo, no excluyen enteramente un efecto de la grasa sobre el cáncer de mama, debido a que pocas mujeres en estos países realmente tiene una baja ingesta de grasas y debido a que existen considerables errores en la medición de la ingesta de grasas a través de los cuestionarios dietéticos.

Estudios más recientes han buscado otros posibles determinantes dietéticos de riesgo tales como el consumo de carnes, fibras, frutas, vegetales y fitoestrógenos. Puede haber un moderado efecto protector en el alto consumo de vegetales, pero los resultados para carne, fibra y fruta han sido inconsistentes y el riesgo de cáncer de mama no ha mostrado ser más bajo en vegetarianos que en no vegetarianos. Ha habido mucho interés en la posibilidad de que los fitoestrógenos, encontrados en altas concentraciones en la soja y algunos otros alimentos, puedan bloquear los efectos de los más bastamente potentes estrógenos endógenos y por lo tanto reducir el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, los resultados de los estudios no son concluyentes (7,8).

Alcohol y Tabaquismo

Estudios observacionales han repetidamente mostrado que el consumo de alcohol esta asociado con un moderado incremento de riesgo de cáncer de mama. Los mecanismos propuestos para explicar esta aparente relación han oscilado desde relativamente específicos (la estimulación del metabolismo de carcinógenos tales como el acetaldehído) a aquellos más globales (Disminución de la eficiencia en la reparación del ADN o reducción en la ingesta de nutrientes protectores) Pese a lo anterior, en general ningún estudio ha podido demostrar mayor riesgo de cáncer de

mama entre mujeres alcohólicas, por lo que por ahora, se puede decir que el efecto documentado del consumo de alcohol sobre la incidencia de cáncer de mama parece ser modesto e indistintamente del tipo de alcohol consumido. Recientemente, se postula que la relación con el alcohol incrementaría en mujeres con un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor de la media.

Por otra parte, otros muchos estudios han examinado la relación entre tabaquismo y el riesgo de cáncer de mama y la totalidad de ellos no han mostrado asociación(4).

Ejercicio

Algunos estudios han informado que la actividad física moderada está asociada con un menor riesgo de cáncer de mama. Los datos no son enteramente consistente, aunque ellos son algo más marcados en mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas. El efecto de la actividad física ha variado ampliamente entre distintos estudios pero un resultado típico en todos ellos es una reducción del riesgo de cáncer en aproximadamente un 30% en asociación con unas pocas horas por semana de actividad vigorosa versus ninguna (5).

Radiación Ionizantes

El extenso seguimiento de algunas poblaciones expuestas a radiación ha mostrado que la mama está entre los tejidos que son más sensibles a los efectos de la radiación. Pese a que existe incertidumbre sobre los efectos de muy bajas dosis de radiación, incluyendo las exposiciones ocupacionales o de medios de diagnóstico médico, en general se estima que solo el 1% de los cánceres de mama en los Estados Unidos de América, pueden ser atribuidos a radiografía diagnóstica. Por otra parte, se ha demostrado que los efectos en el riesgo de cáncer de mama son

ampliamente similares para una exposición única y para múltiples exposiciones que resulte en una dosis de radiación total similar (9).

1.1.3. Lesiones premalignas de la mama

Dado la frecuente asociación de hiperplasia ductal usual, hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobulillar atípica con carcinomas infiltrantes en una misma paciente y el aumento relativo del cáncer de mama en pacientes con estas lesiones ; se ha propuesto en las últimas décadas un modelo lineal de progresión a través de estadios morfológicos definidos, provocados por acumulación de alteraciones moleculares.

Estos comprenderían en el tipo de cáncer más común (ductal) la hiperplasia ductal usual, que progresaría a hiperplasia ductal atípica, después a carcinoma ductal *in situ* y finalmente a carcinoma infiltrante, al que nuevas alteraciones moleculares le confieren capacidad metastásica.

Del mismo modo, el carcinoma lobulillar estaría precedido por la hiperplasia lobulillar atípica y el carcinoma lobulillar *in situ* (10).

1.1.4. Tumores Benignos de la mama

Clasificación (11)

- Fibroadenoma.
- Adenoma de mama o de pezón.
- Tumor Phyllodes benigno o fibroadenoma intracanalicular celular.
- Hamartoma o fibroadenolipoma.
- Tumores mesenquimales puros como el lipoma (aunque menos frecuentes también hallamos: histiocitoma, angioma, leiomioma, tumor de células granulares, fibromatosis)
- Ectasia ductal.
- Quiste simple y Galactocele.

FIBROADENOMA

Es el tumor benigno más frecuente de la mama. La incidencia es de un 7-12% de las consultas por alteraciones mamarias, siendo el tercer tumor más frecuente después del cáncer y del quiste. Ocurre principalmente en la mujer joven, entre los 15 y 30 años, con máxima incidencia en la tercera década.

Etiológicamente, se trata de una lesión hormona-dependiente. Presenta receptores celulares para los estrógenos y sobre todo para la progesterona, que sufren variaciones en relación al ciclo menstrual, al embarazo y/o a la ingesta de anovulatorios.

La anatomía patológica demuestra una proliferación mixta epitelial y estromal. Macroscópicamente son tumores redondeados, no encapsulados pero bien delimitados del parénquima circundante, con plano de clivaje neto. En un 10-20% de

las ocasiones se presentan varios fibroadenomas, tanto en una como en las dos mamas (fibroadenoma múltiple), pero en el resto de los casos la tumoración es única. El tamaño habitual oscila entre 1 y 3 cm. aunque puede alcanzar los 5-7 cm. denominándose fibroadenoma gigante. Una variedad importante a destacar es el fibroadenoma juvenil que se presenta en chicas por lo general menores de 20 años, tiene un crecimiento rápido pudiendo alcanzar los 10-20 cm.

La evolución es variable pudiendo crecer, estacionarse o incluso regresar, ello en función de la edad de la mujer. Durante el inicio de la adolescencia, durante el embarazo y durante la ingesta de anticonceptivos, periodos en los que existe un incremento en la secreción de estrógenos, los fibroadenomas crecen con rapidez. Por el contrario, con el inicio de la menopausia pueden reducir su tamaño e incluso desaparecer.

Entre las complicaciones se encuentran el infarto, ocurre en fases de crecimiento rápido (embarazo y lactancia), ocasionando áreas de hemorragia y necrosis manifestándose con dolor y endurecimiento. La secreción de leche dentro del fibroadenoma ocurre bajo la ingesta de anovulatorios y origina un crecimiento rápido y aparición de cavidades dentro del tumor.

El diagnóstico se sospecha al palpar una tumoración o nódulo móvil y de consistencia firme, con contornos bien limitados. La mamografía demuestra un nódulo bien circunscrito con bordes netos, radiopaco y de baja densidad. En ocasiones se calcifica. La ecografía demuestra un nódulo bien limitado con ecos en su interior y sin banda de refuerzo posterior, sobre el cual se puede realizar una punción ecoguiada para estudio citológico.

La relación del fibroadenoma con el cáncer es mínima, no pudiendo considerarse a éste como un factor de riesgo de cáncer una vez extirpado. Sólo se han descrito 96 casos de degeneración maligna de fibroadenomas, la mayoría ocurren entorno a los 40 años y suele ser un carcinoma lobulillar in situ y más raramente un carcinoma ductal. Las células epiteliales pueden presentar cambios hiperplásicos, pero es muy infrecuente la evolución hacia carcinoma de los focos de hiperplasia atípica. Es más frecuente la infiltración del fibroadenoma por un carcinoma adyacente.

El diagnóstico diferencial se realizará con los quistes siendo la edad y los métodos complementarios los que darán el diagnóstico. El estudio estromal es quién permite diferenciar estos tumores del tumor phyllodes que presentará una celularidad densa y atípica, y con el hamartoma en donde apreciaremos en el estroma otros tejidos diferentes al conectivo.

El tratamiento quirúrgico es el único válido. La actitud de vigilancia mediante exploración y ecografía es también correcta, indicando la realización de mamografía si la mujer supera los 30 años. Únicamente por petición de la paciente, por el tamaño tumoral que ocasiona deformidad mamaria o por crecimiento rápido, se procedera a la exéresis.

En nódulos de aparición reciente en mujeres de edad y con factores de riesgo de cáncer de mama, es preciso la realización al menos de una citología cuando no su extirpación.

ADENOMA

Es un tumor benigno, muy poco frecuente y de componente exclusivamente epitelial. Clínicamente no presenta diferencias con el fibroadenoma siendo un criterio exclusivamente anatomopatológico, y es muy poco frecuente. Se clasifica en varios subtipos: adenoma tubular o puro (mujeres jóvenes), adenoma ductal (mujeres de 50 años), adenoma de la lactancia (en relación con la gestación) y adenoma apocrino (en mujeres jóvenes, poco frecuente). Se pueden encontrar otras formas de adenomas como son los adenomas del pezón (adenoma papilar o adenomatosis erosiva delpezón) y el adenoma pleomorfo o tumor mixto.

PAPILOMA INTRADUCTAL

Es una proliferación epitelial, vellosa, con eje conjuntivo-vascular, baja actividad mitótica, fase de metaplasia apocrina y ausencia de patrón cribiforme. Asocia alteraciones hiperplásicas en el interior de las unidades lobulillares. Puede ser solitario o único y múltiple, con localización subareolar. Suele presentarse en mujeres perimenopáusicas y origina secreción hemorrágica espontánea por el pezón, generalmente unilateral.

TUMOR PHYLLODES

También conocido como fibroadenoma intracanalicular celular, catalogado como una variante del fibroadenoma con características clínicas de crecimiento rápido y gran tamaño, debe ser diferenciado de los sarcomas.

Representa el 0.5%-2% de los tumores de la mama y clínicamente se presenta antes de los 25 años siendo confundido con un fibroadenoma juvenil o, más frecuentemente, después de los 40 años.

En la mayoría de las ocasiones aparece como una masa bien definida, unilateral, indolora, móvil, que se caracteriza por un crecimiento rápido y puede afectar a la piel por compresión, adquiriendo un tamaño grande que puede superar los 10 cm., pero también se han descrito de 1 cm. Su crecimiento puede presentar dos formas, una forma bifásica en la que en una primera etapa casi no se percibe durante un periodo largo, y en una segunda fase, más corta como de unos 7 meses, presenta un crecimiento rápido. La otra forma evolutiva es monofásica con crecimiento lento (en años) o rápido (en meses).

La histología, demuestra un importante crecimiento de los tejidos epitelial y estromal. Su carácter benigno queda definido por la escasa atipia celular y necrosis, con menos de 5 mitosis por campo de gran aumento, y ausencia de carácter infiltrante en la perifería.

En función del tumor marginal, crecimiento del componente conectivo, mitosis en el área de mayor actividad del tumor, celularidad del estroma y atipias celulares, el tumor phyllodes puede ser clasificado en benigno, borderline y maligno. En los casos malignos tiene un mínimo potencial de metastatización a los ganglios linfáticos regionales.

El tratamiento es la resección, nunca la enucleación, con un margen de 1-2 cm. para evitar las recidivas (tumorectomía ampliada), con control histológico intraoperatorio de los bordes quirúrgicos. Si el tejido mamario restante es escaso puede ser necesaria para su extirpación la realización de una mastectomía subcutánea con la

colocación de prótesis. No precisa linfadenectomía aunque el diagnóstico histológico confirme componente sarcomatoso, ya que la afectación ganglionar no supera el 2% de los casos.

HAMARTOMA O FIBROADENOLIPOMA

Es un tumor benigno nodular encapsulado, poco frecuente que aparece generalmente en mujeres de 40-55 años.

Histológicamente es una mezcla desordenada de los tejidos maduros que normalmente forman la mama. Todos los componentes pueden mostrar signos degenerativos, que son más llamativos en el componente epitelial en forma de metaplasia o quistificación.

La exploración clínica demuestra una tumoración de difícil palpación por presentar una consistencia similar a la del tejido mamario.

En la mamografía muestra un patrón nodular circunscrito, con el interior de aspecto heterogéneo. La ecografía identifica como una masa sólida bien circunscrita, hipoecoica y con sombra acústica posterior, cuya punción permite el estudio citológico que identifica los componentes del tejido mamario normal.

El tratamiento es la exéresis quirúrgica, pero ésta no siempre es necesaria, pero sí obligada en el caso de duda diagnóstica por medios complementarios.

LIPOMA

Aparece como un nódulo bien definido compuesto exclusivamente por células adiposas y limitado por una cápsula, móvil, cuyo tamaño oscila entre 2 y 10 cm. Su máxima incidencia se sitúa en los 40-50 años y puede calcificarse como los fibroadenomas. El tratamiento se reduce a la extirpación quirúrgica o al control clínico.

ECTASIA DUCTAL

Consiste en la dilatación de los conductos galactóforos colectores principales, de la región subareolar, pudiendo llegar hasta los 5 mm en su diámetro máximo y su cavidad está ocupada por material lipídico y detritus.

Se manifiesta en el periodo de involución mamaria, por lo que la edad de aparición son los 40-60 años.

Clínicamente aparece telorrea, verdoso, negro o parduzco, de consistencia pegajosa que fluye por uno o varios orificios. A medida que progresa, es seroso, serosanguinolento o claramente hemorrágico. La mujer indica prurito, quemazón, tirantez de pezón, hasta que el proceso finaliza con fibrosis del conducto. Entonces aparece un tumor retromamario pequeño, puede ocasionar signos de retracción y distorsión del contorno de la mama y puede presentar todos los rasgos que imitan un carcinoma. En esta etapa ocurren fenómenos de inflamación aguda con dolor y enrojecimiento, pudiendo ir acompañados de adenopatías axilares.

La ecografía en ocasiones demuestra la dilatación de los conductos galactóforos en forma de imágenes anecoicas tubulares.

Si el proceso es leve no precisa tratamiento, pero cuando es molesto se realizará la extirpación de los conductos galactóforos afectados.

QUISTES MAMARIOS

Son tumoraciones mamarias de contenido líquido cuyo mecanismo de formación, historia natural y patogénesis son desconocidas.

Es una afectación propia de mujeres en la pre-perimenopausia (40-50 años), aunque pueden aparecer en cualquier edad.

Clínicamente se presentan como tumoraciones bien delimitadas que se diagnostican mediante ecografía al presentarse como imágenes bien circunscritas y anecoicas.

Su tratamiento consiste en la punción evacuación del líquido, si son de gran tamaño y/o ocasionan dolor, así como el estudio citológico del líquido aspirado.

Son clasificados en quiste simple (ocupado por líquido), galactocele (ocupado por leche) y quistes habitados (ocupados por una proliferación).

1.1.5. Tipos de Tumores Malignos y Factores pronósticos

Tipos de Tumores Malignos de Mama según su histología

La gran mayoría de los Carcinomas invasivos de la mama pertenece al grupo de los adenocarcinomas, y se originan a partir de la unidad terminal ducto-lobulillar. El tipo histológico más frecuente (entre el 40%-70%) es el carcinoma ductal infiltrante (CDI) , seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (5%-15%).

En muchos casos se acompañan de un componente de carcinoma in situ, que en ocasiones puede ser predominante. La última clasificación histológica del cáncer de mama, se publicó en el año 2003, por la OMS, y en ella se recogen las características morfológicas de cada tipo tumoral (11). A continuación se mencionan, sólo los datos con relevancia diagnóstica y pronóstica y que por lo tanto se deben reseñar en nuestros informes.

- Carcinomas infiltrantes de mama con un pronóstico excelente (supervivencia a los 10 años >de 80%) son: los Carcinomas de tipo tubular puro, cribiforme, mucinoso, carcinoma metaplásico con componente tipo fibromatosis y carcinoma adenoide quístico. También los carcinomas túbulo-lobulillares y los carcinomas papilares .
- Carcinoma tubular mixto y el lobulillar clásico. Tienen un buen pronóstico (supervivencia a 10 años 60-80%)
- Los carcinomas medulares, deben considerar como de pronóstico intermedio (supervivencia a 10 años 50%-60%), al igual que las variantes sólida, alveolar, túbulo-lobulillar, de células en anillo de sello e histiocitoide del carcinoma lobulillar.

- El carcinoma secretor de mama tiene muy buen pronóstico cuando se presenta en niños, pero un pronóstico similar al de otros CDI cuando se ve en adultos.
- Los cistadenocarcinoma mucinoso y carcinoma mucinoso de células columnares de mama, que morfológicamente son similares a los cistadenocarcinomas del ovario y el páncreas, tiene un pronóstico es incierto. Lo mismo ocurre con el carcinoma rico en lípidos, el carcinoma oncocítico, el carcinoma de células acinares y el carcinoma sebáceo ya que son poco frecuentes y hay pocos casos recogidos en la literatura.
- Los carcinomas lobulillares pleomórficos y los CDI tienen mal pronóstico (supervivencia a 10 años <50%).
- Los tipos histológicos micropapilar, neuroendocrino de tipo oat-cell, carcinoma de células claras, carcinoma inflamatorio, y carcinoma rico en glucógeno, muestran un peor pronóstico. La presencia de focos de carcinoma micropapilar en el seno de un CDI, se da en un 6% de los casos y empeora el pronóstico del tumor.
- Dentro de los carcinomas metaplásicos de la mama, los carcinosarcomas se comportan como tumores muy agresivos.
- El carcinoma pleomórfico es una variante del CDI muy agresiva, en la cual se observan metástasis axilares en el 50% de las pacientes.

Factores Pronóstico de los Tumores Malignos de la Mama

1. Grado histológico

La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama es un hecho que ha sido demostrado en numerosos estudios (12), como factor predictivo de metástasis a distancia y peor supervivencia global en pacientes con tumores

poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o el status de los ganglios axilares. En cuanto al tiempo de recaída por metástasis a distancia, el pronóstico de los carcinomas moderadamente diferenciados, se iguala al de los poco diferenciados a los tres años de seguimiento. La combinación del tipo histológico y del grado, proporciona una mejor estimación del pronóstico (13).

El método de gradación de los carcinomas de mama, debe realizarse en todos los tipos histológicos del carcinoma infiltrante de mama, a excepción del carcinoma medular (diagnosticado según criterios estrictos). El sistema de Nottingham (modificación del sistema de Scarf-Bloom-Richardson) (14) ha sido aceptado como el más reproducible y adoptado por los programas de *screening* del cáncer de mama. En él, se evalúan tres características en los tumores infiltrantes de mama: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y número de mitosis, y utilizando un sistema de asignación numérica para al final obtener un valor que oscila entre el 3, para los tumores bien diferenciados, y el 9 para los poco diferenciados.

2. Afectación ganglionar metastásica

Es el factor pronóstico aislado más significativo en el cáncer de mama, especialmente en los estadios precoces. Los factores predictivos más significativos de metástasis axilares en el tumor primario son: el tamaño tumoral, el grado histológico, la invasión de vasos linfáticos, el tipo histológico, el status de los receptores hormonales, la ploidía, y la localización del tumor. Debido a la morbilidad de los vaciamientos axilares, la técnica del ganglio centinela (GC), en tumores infiltrantes, menores de 3 cm, es actualmente el tratamiento de elección en estas pacientes. De la afectación ganglionar metastásica y del número de ganglios afectados, depende la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de

estas pacientes. Por ello el estudio del GC debe ser meticuloso. La presencia de micrometástasis (nidos tumorales > de 0.2 cm y < de 2 mm), se asocia con una ligera disminución de la supervivencia libre de enfermedad y/o global, lo que no se ha demostrado para la presencia de células tumorales aisladas (células sueltas o nidos < de 0.2 cm) (15).

3. Tamaño tumoral

Es el factor pronóstico más importante tras la afectación ganglionar, y es un factor predictivo de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia, incluso dentro del grupo de tumores de menor tamaño T1 (16). Es además un ítem importante para su clasificación TNM y para la selección del tratamiento adyuvante. El tamaño tumoral y la presencia o no de metástasis axilares son factores pronósticos independientes y aditivos.

El patólogo debe medir sus tres dimensiones máximas microscópicas, utilizando el diámetro mayor del componente infiltrante para la estadificación (15).

4. Invasión de vasos linfáticos

La invasión de vasos linfáticos mediante métodos histológicos convencionales, es un método correlaciona estrechamente con la afectación de los ganglios linfáticos loco-regionales y por lo tanto proporciona información pronóstica del estadio ganglionar, especialmente en paciente con tumores T1N0. Otra aplicación importante de la afectación vascular linfática en el carcinoma infiltrante de mama es que resulta un potente predictor de recurrencia local tras tratamiento quirúrgico conservador y tras mastectomía (14).

5. Afectación de bordes quirúrgicos

Es un factor con implicación pronóstica, que incrementa el número de recaídas locales. Se define como afectación de márgenes, la presencia de células tumorales en contacto directo con la tinta china con la que se marca el borde. La relevancia de los márgenes cercanos (a 1 mm de distancia del tumor) es menos evidente, ya que si se administra radioterapia precoz, su pronóstico es el mismo que el de los tumores alejados más de 1 mm de los bordes. Se recomienda no obstante valorar otras características como la edad de la paciente o la presencia de carcinoma in situ extenso, para decidir si ampliar los bordes quirúrgicos en tumores cercanos a los bordes (15).

6. Invasión de vasos sanguíneos

Aunque es un hecho que se observa con poca frecuencia, se ha descrito entre el 5% y el 50% de carcinomas infiltrantes de mama, tiene un efecto adverso en el pronóstico de estas pacientes (14).

7. Expresión de receptores hormonales(Estrógeno y Progesterona)

Su importancia radica en que el carcinoma de mama es hormono-dependiente. Se determinan mediante tinciones de inmunohistoquímica y son un poderoso factor pronóstico y predictivo de respuesta a la hormonoterapia, y a la quimioterapia. El 70%-80% de carcinomas muestra positividad para receptores de estrógeno, siendo negativos en los carcinomas apocrinos, medulares, metaplásicos y en más del 90% de los carcinomas poco diferenciados. La ausencia de receptores hormonales se ha asociado a mayor tasa de recurrencias, menor supervivencia global, mayor riesgo de diseminación a distancia y metástasis cerebrales en el grupo de enfermas sin afectación ganglionar. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en cuanto a

agresividad dentro de los carcinomas con receptores hormonales negativos. Los receptores de andrógenos, si son negativos, se asocian a un fenotipo de cáncer de mama de alto riesgo (17).

Otros factores pronóstico.(14)

Ploidía: Consiste en cuantificar el material genético de las células tumorales. Se puede determinar por citometría de flujo o citofotometría estática y se evidencia que como en la mayoría de los tumores presentan un contenido anormal de ADN, es decir, son aneuploides. La aneuploidia se asocia a peor pronóstico, sobretodo cuando se asocia al estudio de la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN).

Índice de proliferación: Es posible cuantificar la proliferación en el tumor por inmunohistoquímica, mediante antígenos dependientes de la proliferación celular, como el ki67, el MIB-1 y el antígeno nuclear de las células proliferativas (PCNA). Un elevado índice de proliferación celular se ha relacionado con un peor pronóstico.

Índice de apoptosis: Las alteraciones en la muerte celular programada o apoptosis, pueden interferir con el crecimiento celular e influir en la diferenciación del tumor. Así la expresión de bcl-2 favorece un crecimiento lento y formas más diferenciadas, y se ha relacionado con fenotipos tumorales de mejor pronóstico (de menor tamaño, con expresión de receptores estrogénicos, e inversamente proporcional a la expresión de c-ERBB2).

Expresión de EGFR: Expresión de receptores de factor de crecimiento epidérmico. La sobreexpresión de estos receptores se correlaciona con

tumores de alto grado histológico, mal diferenciados, negativos para receptores estrogénicos y progestágenos y resistentes a hormonoterapia. La sobreexpresión del proto-oncogen HER2/neu (también llamado ErbB-2 "Human Epidermal growth factor Receptor 2) resulta un factor predictivo de la respuesta al tratamiento con un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra él (trastuzumab), que ha demostrado eficacia en el tratamiento adyuvante de estas pacientes.

Enzimas proteolíticos de la matriz extracelular. Son enzimas que degradan la matriz extracelular, favoreciendo la migración y diseminación celular tumoral. Destacan la catepsina D (fundamentalmente por los niveles de la molécula inhibidora de esta PAI-1) y el activador del plasminógeno tipo urocinasa. Las metaloproteasas, concretamente la estromelina (MMP-11) y la colagenasa 3 (MMP-13) se han relacionado con tumores malignos de peor pronóstico.

Moléculas de adhesión: Permiten la cohesión intercelular y se han propuesto como factores de buen pronóstico. La expresión de E-cadherina es factor de buen pronóstico, mientras que los tumores que expresan P-cadherina, tienden a ser de alto grado, con receptores estrogénicos negativos y asociados a afectación ganglionar.

Reguladores del ciclo celular: En general su expresión implica peor pronóstico. La proteína p-53 es un regulador de la transcripción genómica, que actúa como el "guardián del genoma", se ha relacionado con mayor índice de recurrencia y menor supervivencia. Las ciclinas son

moléculas reguladoras del ciclo celular y la proliferación, y su expresión (ciclina D1) se asocia a una menor supervivencia global.

1.1.6. Presentación clínica. Mamografía. Ecografía. Resonancia Magnética Nuclear RMN. Biopsia.

Presentación Clínica

La forma de presentación clínica del cáncer de mama ha variado desde el uso sistemático de las técnicas de screening. Por norma general, no es un cáncer con una sintomatología relevante, lo que hacía que la palpación de una tumoración detectada por la misma enferma, fuera la manifestación inicial en el 75% de los casos. Desde el uso sistemático de la mamografía como forma de detección precoz, ha aumentado considerablemente los casos de detección de lesiones no palpables detectada por el estudio radiológico.

Forma parte del estudio de detección precoz del cáncer de mama, el realizar una historia clínica exhaustiva que identifique posibles factores de riesgo relacionados, así como posibles síntomas y signos, que aunque poco frecuentes pueden ser muy sugestivos: nódulo mamario palpable (mal definido y adherido a planos profundos); secreción por el pezón (telorragia unilateral: el papiloma intracanalicular es la causa más frecuente); mastodinia (generalmente implica patología benigna); alteraciones del pezón (retracción); alteraciones en la piel (retracción, edema, enrojecimiento) y adenopatías axilares. Estos últimos se suelen relacionar con un proceso neoplásico más avanzado (18).

Diagnóstico por la Imagen del Cáncer de Mama

Desde la introducción de la mamografía como parte del diagnóstico clínico del cáncer de mama, las técnicas radiológicas han jugado y juegan un papel

fundamental en el proceso integrado que supone el manejo de las pacientes con esta enfermedad.

La importancia de una estadificación locorregional correcta del cáncer de mama, incide directamente sobre el pronóstico y sobre el manejo definitivo de la paciente. La variación del parámetro T (Tamaño Tumor) y sobre todo del parámetro N (número ganglios afectados) de la clasificación TNM (AJCC) 7ª edición del 2009, como se muestra a continuación en la Tabla 1, puede tener consecuencias tales como un cambio de actitud frente a la paciente, pasando de un escenario en que se requiera realizar cirugía conservadora a realizar mastectomía y viceversa y de asociar o no linfadenectomía (con las consecuencias en morbilidad que ello puede acarrear) o el uso de quimioterapia prequirúrgica o postquirúrgica (neoadyuvante o adyuvante) o el uso de hormonoterapia o de radioterapia adyuvante.

Clasificación TNM 7ª edición			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1. Clasificación TNM 7ª edición según la AJCC (American Joint Committee on Cancer) (19).

Tumor Primario (T): Tx Se desconoce el tumor primario, T0 No evidencia de tumor primario, Tis Carcinoma in situ, T1 Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión, T1mi Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión, T1a Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión, T1b Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión, T1c Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión, T2 Tumor > 20 pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión, T3 Tumor > 50 mm en su mayor dimensión, T4 Tumor de cualquier tamaño con contacto con la pared torácica o con la piel (Piel ulcerada o con nódulos)of any size with direct extension to the chest, T4a Extensión a la pared torácica incluyendo la invasión del músculo pectoral, T4b Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendi piel de naranja), que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio, T4c: T4a y T4b, T4d carcinoma inflamatorio.

Ganglios regionales (N): Nx ganglios regionales desconocidos (por ejemplo, porque se han extirpado con anterioridad), N0 Ganglios regionales sin metástasis, N1 Metástasis en ganglios ipsilaterales del nivel I, II. N2 Metástasis en ganglios ipsilateral nivel I, II clínicamente palpables y fijados (N2a) o ganglios en la cadena mamaria interna ipsilateral sin afectación axilar(N2b), N3a Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales, N3b Metástasis en los ganglios axilares y cadena mamaria interna ipsilateral, N3c Metástasis en los ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Metástasis a distancia (M): M0 Sin evidencia de metástasis a distancia. M1 Metástasis a distancia detectado por métodos clínicos o radiólogos.

Histología (PN): pNX Ganglios regionales indeterminados (por ejemplo, por haberse extirpado previamente o por no haberse indicado su extirpación), pN0 Sin metástasis ganglionar identificada histológicamente. Nota: Grupo de células tumorales aisladas (Isolated tumor cell clusters (ITC)), se define como un grupo de células no mayor a 0.2 mm o menos de 200 células en un corte histológico único. ITCs son detectadas de forma rutinaria con métodos de inmunohistoquímica (IHC). Ganglios que contiene sólo ITCs son excluidas del conteo de ganglios positivos para la clasificación N, pero tiene que ser incluidos en el número total de ganglios evaluados. pN0(i-) No metástasis en los ganglios regionales, IHC negativa, pN0(i+) Células malignas en los ganglios regionales, no mayores a 0.2 mm (detectados por hematoxilina-eosina o por IHC), pN0(mol-) No metástasis ganglionar, pruebas moleculares negativas (RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.), pN0(mol+) Pruebas moleculares positivas (RT-PCR)** , pero IHC negativa, pN1mi Micrometástasis (mayores a 0.2 mm y/o más de 200 células, pero no mayores a 2.0 mm),pN1, PN2 y PN3 serían los equivalentes a N1, N2 y N3.

DIAGNOSTICO MAMOGRÁFICO

La mamografía es una técnica de imagen que se ha utilizado en el contexto del cáncer de mama en sus dos vertientes: el cribado mamográfico y la mamografía diagnóstica. Aunque no todos los expertos están de acuerdo, existe un consenso amplio sobre que los programas de cribado poblacional de cáncer de mama no sólo son coste-efectiva sino que se les llega a atribuir una reducción de alrededor de un 25% sobre la mortalidad atribuible al cáncer de mama en los países occidentales (18). En nuestro país se recomienda a las mujeres a partir de los 50 años con un intervalo cada 2 años.

Según la US Preventive Services Task Force (USPSTF) Guidelines, el screening actual del cáncer de mama con mamografía se debe realizar a mujeres entre los 50 y 74 años, y de periodicidad bianual (20).

El diagnóstico mamográfico del cáncer de mama se basa en la detección de alteraciones en la arquitectura glandular que quedan resumidas, en función del grado de sospecha, en un sistema consensuado de nomenclatura denominado BIRADS (Breast Imaging Reporting Data Systems). De esta forma, las alteraciones incluidas dentro de los grupos 4 y 5 tienen las mayores posibilidades de correlacionarse, en el estudio histopatológico final, con un proceso maligno. Estas probabilidades oscilan entre un 50-94% en el caso del BIRADS 4 y cercano al 100% en el caso del BIRADS 5 (21).

BIRADS (Breast Imaging Reporting Data Systems)

BI-RADS 0	Evaluación adicional
BI-RADS 1	Negativa
BI-RADS 2	Benigna
BI-RADS 3	Probablemente benigna
BI-RADS 4	Anormalidad sospechosa
BI-RADS 5	Altamente sugestiva de malignidad
BI-RADS 6	Malignidad conocida

Categoría 0: se considera una categoría incompleta. Precisa evaluación adicional (proyecciones adicionales, ecografía, comparación con mamografías anteriores) .Se utiliza fundamentalmente en los programas de cribado.

Categoría 1: normal, ningún hallazgo a destacar. Se recomienda seguimiento a intervalo normal.

Categoría 2: normal, pero existen hallazgos benignos. Se recomienda seguimiento a intervalo normal.

Categoría 3: hallazgos con una probabilidad de malignidad <2%. Se describen 3 hallazgos específicos:

- nódulo sólido circunscrito no calcificado
- asimetría focal
- microcalcificaciones puntiformes agrupadas

Es preciso realizar una valoración completa por la imagen (proyecciones adicionales, ecografía, comparación con estudios previos). Se recomienda seguimiento con intervalo corto, que consistirá en una mamografía unilateral a los 6 meses y bilateral a los 12 y 24 meses. En caso de aumento o progresión de la lesión es recomendable practicar una biopsia.

Categoría 4:

4a: baja sospecha de malignidad (el resultado esperado es de benignidad)

4b: riesgo intermedio de malignidad (requiere correlación radio-patológica)

4c: riesgo moderado de malignidad (el resultado esperado es de malignidad)

La actitud recomendada es la biopsia.

Categoría 5: hallazgos típicamente malignos.

Categoría 6: lesiones con malignidad demostrada mediante biopsia, previa a terapias definitivas (cirugía, radioterapia o quimioterapia), y por lo tanto no se debe confirmar su malignidad. Se utiliza en casos de segundas opiniones o en la monitorización de la quimioterapia neoadyuvante.

La tasa de falsos negativos está en relación directa con la longitud del intervalo entre controles mamográficos y con la sensibilidad de la mamografía como prueba diagnóstica. La mayoría de los estudios muestran una sensibilidad global entre el 85 y el 90%. Esta sensibilidad se encuentra limitada por la densidad de la mama, la cual está influida a su vez por factores como la edad o la raza.

Dentro de las limitaciones de la mamografía como método diagnóstico no se puede olvidar los errores del observador, que incluye la variabilidad interobservador e intraobservador y las deficiencias de calidad en la técnica.

Finalmente, debemos tener en cuenta que la mamografía, es un método de imagen que utiliza radiación ionizante, aunque en la actualidad, el porcentaje de cánceres

radioinducidos es inferior al 1% de forma global (porcentaje aún menor en mujeres postmenopáusicas, principales diana de los programa de detección precoz) (22).

DIAGNOSTICO ECOGRÁFICO

La ecografía es una modalidad diagnóstica complementaria a la mamografía en la caracterización del cáncer de mama sin que, en ningún caso, se pueda considerar una prueba alternativa a la misma.

El estudio ecográfico de una anomalía de sospecha mamográfica debe incluir un análisis meticuloso, bilateral y sistemático de todos los cuadrantes mamarios así como un examen exhaustivo de las cadenas ganglionares axilares, infraclaviculares, supraclaviculares, laterocervicales y de los ganglios de la cadena mamaria interna, aunque en este último caso, existen modalidades de imagen que han demostrado mayor sensibilidad, como la RMN (resonancia magnética nuclear) o el PET (positron emission tomography).

Además se utiliza como guía para procedimientos intervencionistas, para guiar punciones biopsias, o para colocación de dispositivos intratumorales previos al inicio de un tratamiento (23).

Genéricamente, con la ecografía mamaria podremos distinguir: Nódulos o masas (sólidos o quísticos), distorsiones de la arquitectura y microcalcificaciones (aunque con menos sensibilidad que la mamografía). En la definición de las masas sólidas se debe tener en cuenta varias características: Forma, márgenes, diámetros mayor y menor (anteroposterior o transversal en relación a la piel), ecogenicidad y capacidad de transmisión del sonido (refuerzo o sombra acústica posterior).

Dentro de estas características, la forma irregular, los bordes polilobulados, microlobulados, espiculados o mal definidos, la hipoecogenicidad, la ausencia de transmisión sónica (sombra acústica posterior) y las microcalcificaciones, se han correlacionado histopatológicamente con lesiones malignas con mayor frecuencia. Otros hallazgos como el tamaño de la lesión o la presencia de ecogenicidad o isoecogenicidad se han relacionado en menor medida.

Al igual que para los hallazgos mamográfico, se ha propuesto un lenguaje BIRADS ecográfico, aconsejándose su uso conjunto con el BIRADS mamográfico, en el contexto de una valoración integral radiológica de la lesión mamaria a diagnosticar (24).

Los criterios ecográficos que sugieren que un ganglio axilar pueda ser metastático son fundamentalmente: Desplazamiento o ausencia del hilio, engrosamiento de la cortical asimétrico o simétrico por encima de 2.5mm, cambio de forma ovalada a redondeada. En general, el tamaño ganglionar axilar no se considera una variable significativa para considerar que un ganglio pueda ser o no metastático.

La sensibilidad de la ecografía para la detección de metástasis ganglionares oscila entre un 40 y un 65% (según las series) y la especificidad y la precisión son del 100% (25).

DIAGNOSTICO POR RMN

La RMN es una modalidad de diagnóstico por imagen que muestra una alta sensibilidad y una mayor especificidad (cercana al 100% y por encima del 80% respectivamente y variable según las series) para el estudio de lesiones mamarias de sospecha.

Sus indicaciones actuales en relación con el cáncer de mama son, fundamentalmente (23):

- Delimitación exacta del tamaño lesional
- Descartar la presencia de otras lesiones en el resto de la mama afecta o en la mama contralateral (multifocalidad/multicentricidad o bilateralidad).
- Complementa a la ecografía en el estudio de la afectación ganglionar, con especial utilidad en los ganglios de la cadena mamaria interna, con menor accesibilidad para la ecografía.
- Valoración de la respuesta a tratamiento neoadyuvante.
- Medición del grado de quimiosensibilidad del cáncer in vivo.
- Guía para realización de técnicas intervencionistas

A pesar de todas estas teóricas ventajas, los ensayos clínicos realizados no han demostrado una clara ventaja en su utilización sistemática como estadificación del cáncer de mama. Para minimizar sus efectos adversos (fundamentalmente la selección de pacientes para mastectomía que se hubieran beneficiado de cirugía conservadora), se debe realizar siempre la comprobación histológica de los focos sospechosos de multicentricidad, bilateralidad o extensiones importantes que determinen cambios en el abordaje terapeutico (26).

BIOPSIA MAMARIA Y GANGLIONAR:

Existen varios procedimientos de biopsia, entre los que destacamos (23):

La PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina):

Se suele realizar guiada mediante ecografía, utilizando una aguja de 20G, obteniendo un muestra citológica. Sus principales ventajas son la rapidez, bajo coste, con prácticamente nula morbilidad. Sus limitaciones son el escaso material obtenido, la necesidad de un patólogo presencial y la imposibilidad de distinguir con fiabilidad la existencia de componente infiltrante o in situ.

La BAG (Biopsia con Aguja Gruesa):

En este caso se utiliza una aguja de mayor calibre (11G-16G, para la mama y 14-16G para los ganglios) acoplado a un sistema de corte. De esta forma se obtiene un cilindro de material histológico. Se suele utilizar guiado con ecografía o con RMN, o también guiado con mamografía a través de sistemas de estereotaxia vertical o con mesa prona (esta última modalidad permite trabajar con la paciente en decúbito prono con las ventajas de comodidad para la paciente que conlleva). Se utiliza predominantemente para las lesiones mamarias. Sus principales ventajas son la mayor obtención de muestra (de gran utilidad para realización de estudios inmunohistoquímicos) con una morbilidad muy baja y una alta fiabilidad diagnóstica. Sus desventajas estriban en que requiere inyección previa de anestesia local y que puede producir algunos efectos secundarios (hematomas).

1.1.7. Historia y evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (27)

El repaso de la evolución histórica de la Patología Mamaria hasta la situación actual, nos permite ver que siempre se ha movido entre dos parámetros: el órgano que es la mama, altamente peculiar y variable en la manera como la percibe la propia mujer y la sociedad y los conceptos médico científicos para curar sus enfermedades.

En cuanto al órgano, la mama es una glándula especialmente preparada para la lactancia con finalidad nutricia. En este sentido la presencia de este órgano es tan importante que permite la clasificación de sus portadores como mamíferos.

Si la función única de la mama femenina fuera la lactancia, como sucede en el resto de mamíferos, sus enfermedades tendrían sin duda mucha menos trascendencia de la que tienen. El problema es que en la raza humana existen otras múltiples funciones, pues para la mujer, es un órgano permanente y no sólo evidente durante la lactancia. Como menciona Ch. Gros: "La mama cuando se humaniza se convierte en seno".

La mama representa fecundidad ya en las Venus prehistóricas, representa el origen del universo en el mito de la Vía Láctea o en el de Isis. La mama es un órgano fruto de la feminidad, simboliza belleza, sin olvidar su papel trascendental desde el punto de vista de la sexualidad, como forma determinante en la silueta de la mujer. Y este erotismo trata de destacarlo la moda variable y el arte a través de los tiempos.

Debido a que para la mujer, la mama no sólo es relevante para la maternidad, sino que le confiere otras funciones propias de la raza humana, quienes pretendan estudiarla y tratarla, deben tenerlo siempre presente.

Antigüedad

El archivo médico más remoto proviene del antiguo Egipto, en donde se han encontrado varios papiros y dentro de los 6 principales, uno de los que más información es el Papiro de Edwing Smith, encontrado en Tebas (hoy Karnak y Luxor) en 1862.

Data de unos 1600 años a.C., que entre otras cosas contiene 48 casos dedicados a cirugía, habla de abscesos, traumatismos y heridas infectadas; siendo el nº 45, el registro más antiguo y está titulado como : “Instrucciones en torno a tumores sobre la mama”. Normalmente éstas se limitaba a quemar la lesión con fuego o extirparla mediante instrumentos cortantes.

A pesar de lo primitivo de éstos métodos, permanecieron vigentes por más de 2000 años.

Grecia clásica (450-136 a.C.)

Herodoto, antes de Hipócrates describe el caso de la princesa Atossa que tenía un tumor mamario que ocultó durante tiempo por pudor hasta que se ulceró y Demócedes se lo curó.

Hipocrates, 400 años a.C. habla de Karquinos o Karquinoma para referirse al cáncer de mama, que lo asociaba con la detención de la menstruación. También definió con claridad que los casos avanzados, era mejor no intervenirlos ya que su tratamiento conducía a la muerte, mientras que la omisión del mismo, permitía una vida mas prolongada. No dejó ningún documento donde se recomendara el tratamiento quirúrgico apropiado.

Aurelius Cornelius Celsus, 300 años a.C. enciclopedista, detalla en su tratado la primera descripción médica del cáncer, según cuatro estadios: 1. Malignidad, aparentemente simple o precoz “cacoethes”. 2. Cáncer sin úlcera. 3. Cáncer

ulcerado. 4. Cáncer ulcerado con excrecencias y fácil sangrado. Consideraba el tratamiento como contraindicado en los tres últimos casos.

Período greco-romano (150-500 d. C.)

Leonides, médico del 1er siglo d. C., que trabajó en la escuela de Alejandría, fue el primero que efectuó una extirpación quirúrgica de la mama, mediante una incisión de piel en la zona sana y luego iba aplicando el cauterio para cohibir la hemorragia. Como cuidados postoperatorios indicaba cataplasmas y dietas que evitaran las bebidas frías y los alimentos de difícil digestión.

Es de resaltar que con los Romanos, en la cirugía y obstetricia alcanzaron un alto nivel, no superado hasta el Renacimiento. Tras Hipócrates el principal médico fue Galeno (131-201 d. C.), que describió el cáncer de mama como una hinchazón con dilatación venosa parecida a la forma de las patas de un cangrejo. Creía que se producía un acumulo de bilis negra y consideraba aconsejable para prevenirlo la practica de purgas y sangrías. Además consideraba que la menstruación en mujeres de menos de 50 años debía en éstos casos ser favorecida mediante baños calientes, ejercicio, masajes y proporcionaba medicamentos (emenagogos) para provocarla. También utilizaba medidas dietéticas. Afirmaba que para que el proceso fuera curable, debía encontrarse en estadios iniciales en los que la cirugía podía extirpar el tumor y todas sus ramificaciones, consideraba éstas ramificaciones, no como parte del tumor, sino como venas dilatadas llenas de bilis malsana. Hoy el período antiguo se considera que finaliza con los escritos de Galeno.

Época medieval

Durante éste período permaneció vigente la medicina hipocrática apoyada por las ideas de Galeno y así lo fue hasta la llegada del Renacimiento. En esta época la

medicina se conservó en los monasterios. De entonces viene la costumbre de la Iglesia de invocar a uno o más santos para cada enfermedad, siendo “Santa Agata” la patrona de las enfermedades mamarias, ya que a mitad del siglo III fue martirizada en Sicilia siéndola arrancadas las mamas con unas grandes tijeras de hierro por su oposición al gobernador Quintiliano.

Rhazes (860-932), indicaba la escisión quirúrgica, solo si permitía ser extirpado en su totalidad.

Avicena (980-1037), recomendaba una dieta de leche y la escisión con cauterio.

En España Abulcasis (1013-1106), nacido cerca de Córdoba, mantenía la teoría de que no debía quemarse el tumor directamente, sino que primero se le debía extraer la sangre y posteriormente hacer una incisión circular sobre el tejido sano, dejando sangrar la herida, y solo en caso de sangrado de una arteria importante era cuando se debía ligar ésta.

En el siglo XIII, en España se denominaba al cáncer de mama “Zaratan”, término proveniente del árabe saratan (cangrejo).

Renacimiento

Ambrose Paré (1510-1590), llegó a ser el cirujano de cuatro reyes de Francia. Afirmaba que los cánceres superficiales debían ser escindidos, pero se oponía a los horrores de las grandes mutilaciones de mama, empleaba ligaduras en vez de utilizar el cauterio o el aceite hirviendo y usaba placas de plomo con las que comprimía la lesión para disminuir su aporte sanguíneo y así retrasar su crecimiento. Junto con Miguel Sevet (1509-1553), describen la existencia de ganglios.

Gerard Tabor, en su tesis sobre Un Nuevo Método de Extirpación del Cáncer de Mama, publicado en 1721, describe un instrumento parecido a una guillotina que simplificaba la intervención.

Siglo XVIII

A partir de 1715, se separan los oficios de barbero y cirujano, John Hunter desarrolla la cirugía experimental y la patología quirúrgica.

Pieter Camper (1722-1789), describió los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna.

Paolo Mascagni (1752-1815), describió el drenaje linfático pectoral.

Angelo Nannoni, cirujano del Hospital de Santa María de Nueva de Florencia, fue el primero en hablar, en 1736, de la posibilidad de que el tumor pueda difundirse a través de los vasos sanguíneos, de ahí la importancia de su extirpación en bloque con amplio margen de piel y de la fascia pectoral subyacente

Jean Louis Petit (1674-1758), era partidario de la amputación de la mama, con extirpación del pectoral y disección axilar, es decir aparece por primera vez la Mastectomía Radical.

Siglo XIX

A lo largo del S. XIX, se produjeron dos grandes contribuciones a la cirugía mamaria, la primera fue la introducción de la anestesia en 1846 por William Morton y la segunda fue la introducción de los principios de la antisepsia por Joseph Lister en 1867.

James Elliot, que en 1822 el primer caso de un tumor examinado al microscopio.

Sir James Paget (1814-1899), en Londres, en 1874 publicó su tratado sobre: “ La Enfermedad de la areola mamaria que precede al cáncer de la glándula mamaria”. En el comunica una mortalidad operatoria del 10% en 235 casos.

En 1867, Charles Moore, cirujano del St. Bartholomew Hospital de Londres, publica un trabajo en el que por primera vez se describe la técnica reglada de la mastectomía. Charles Moore debe ser considerado “el padre de la cirugía moderna del cáncer de mama”, al demostrar que la recidiva postoperatoria no era debida a una tara constitucional u orgánica, sino a una operación insuficiente.

En 1882 William Stewart Halsted (1852-1922), cirujano de Johns Hopkins Hospital de Baltimore, lleva a cabo la primera mastectomía radical. La intervención consistía inicialmente en la extirpación de la mama en unión del músculo pectoral mayor (posteriormente incluyó también el pectoral menor), con linfadenectomía completa de la axila y de las fosas supra- e infraclavicular.

Los tumores que por entonces sometía Halsted a cirugía eran frecuentemente muy avanzados, de ahí que los resultados no fueran muy alentadores; sin embargo, en la publicación de 1901, comunicaba el 70% de supervivencia a los 3 años y el 34% a los 5 años.

Así pues, William Stewart Halsted (1852-1922) es, de entre todos los pioneros de la cirugía oncológica de la mama, el que más ha influido en el desarrollo de la misma.

Siglo XX hasta la actualidad

La técnica de la mastectomía radical de Halsted (mastectomía con exéresis de pectoral y linfadenectomía) fue una práctica rutinaria durante 80 años. Así que no fue hasta en 1960, que Urban y Veronessi propusieron una cirugía más agresiva de mastectomía, dónde añadían linfadenectomía supraclavicular, de mamaria interna e

incluso de pared costal con la finalidad de una mayor radicalidad y obtención de mejor supervivencia. Bastaron únicamente 5 años para ver que dicha cirugía, que por su agresividad aportaba una mayor incidencia de morbilidad sin obtener mejores resultados a largo plazo en cuanto a la recidiva y la supervivencia, que la cirugía aplicada por Halsted.

En 1965 Patey inició un movimiento opuesto al de Veronesi, en el que planteaba una cirugía más conservadora que la de Halsted, promoviendo una mastectomía con linfadenectomía y preservación de el pectoral mayor aunque extirpando su fascia. En 1972, Madden propone conservar ambos pectorales. A estas 2 variaciones técnicas se las conoce como *mastectomía radical modificada* y es la última la que más se practica en la actualidad.

En 1970 se planteó por primera vez, la indicación de tumorectomía en lesiones de pequeño tamaño sin necesidad de mastectomía, siempre que los márgenes fueran libres, con linfadenectomía asociada.

Pero no es hasta que en 1997, la primera vez que se habló de la efectividad e indicación del ganglio centinela sin necesidad de vaciamiento axilar. Entre otros grupos, fueron pioneros en validar esta nueva práctica el grupo español de Medicina Nuclear y la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona) (28, 29).

Hasta el momento hemos destacado el papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer de mama, pero no hemos de olvidar, que a lo largo de la historia de la senología, otros métodos se se han ido incorporando a la cirugía, como la radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia, así como el estudio anatomopatológico, que como decía William Osler: "Según sea nuestra Anatomía Patológica así será nuestra practica".

Un paso importante fue el de Baclesse, en Francia en 1960, que propuso que la Tumorectomía seguida de radioterapia era tan buena como la técnica clásica. De Winter (1959) en Alemania, Porrit(1964) en Inglaterra y Peters (1967) en U.S.A, comunican resultados parecidos.

Edwards Dodds sintetiza el Estilbestrol en 1938 y en 1945 en la Real Sociedad de Medicina de Londres, sugiere que los estrógenos y andrógenos tienen valor terapéutico.

Paul Erlich en 1898 aisló el primer agente alquilante y con él acuñó la palabra Quimioterapia, durante los años 1903 a 1915 se ocupó en la síntesis de componentes arsenicales y de análogos de las mostazas nitrogenadas como Busulfan, Ciclofosfamida, Fenilalanina, Cloramucil, que fueron introducidos en el uso diario.

El "National Surgical Breast Project", se inició en 1956 comparando cirugía - radioterapia - quimioterapia.

Es de resaltar al grupo de Milán con Bonadonna y ValaGusa, que fue el primero en demostrar que la supervivencia mejoraba con el tratamiento multidroga, comunicando sus datos finales en 1981.

En cuanto a los métodos diagnósticos, Leipzig en 1920 creó una clínica de patología mamaria y en 1927 Kleinschmidt escribe un texto en el que incluye la mamografía como prueba diagnóstica.

1.1.8. Papel de la cirugía. Indicaciones de la cirugía. Tumorectomía, Mastectomía y sus complicaciones

El Papel de la cirugía en el tratamiento del Cáncer de mama

La cirugía es una parte esencial en el tratamiento del cáncer de mama. Persigue el control local de la enfermedad y establecer el pronóstico. Aproximadamente hasta los años 80 del pasado siglo, la cirugía del cáncer de mama se limitaba a practicar una mastectomía más o menos extensa asociada a una linfadenectomía axilar. Actualmente, la terapia conservadora de la mama, cada vez más frecuente, permite alcanzar tasas de curación semejantes a la mastectomía (30). El vaciamiento axilar, que hasta hace pocos años se practicaba sistemáticamente en todos los tumores infiltrantes, se ha sustituido por el estudio del ganglio centinela, mediante técnica SNOLL (“sentinel node local lesion localization), en la que se inyecta un radiofármaco intratumoral previo a la cirugía y se localiza la lesión mediante una sonda gamma en el quirófano (31, 32).

Es de esta forma como progresivamente hemos llegado al punto de una menor agresividad quirúrgica en el tratamiento del cáncer de mama. Hasta hace poco tiempo el cirujano debía justificar un tratamiento conservador; en la actualidad debe justificar una mastectomía, aunque uno y otra mantienen su vigencia.

Sin embargo, se debe resaltar que, “ el mayor adelanto referido a las indicaciones quirúrgicas del cáncer de mama se ha hecho desde el momento en que se pasó de tratar “el” cáncer de mama, a tratar “ una determinada enferma portadora de un determinado cáncer de mama”; esto es, la individualización de la paciente y el tumor.

Actualmente, en los comités especializados de las Unidades de Patología mamaria, multidisciplinares formados por oncólogos, radiólogos, anatomopatólogos, oncoradiólogos, ginecólogos y cirujanos, se estudia y analiza cada paciente decidiéndose el tratamiento electivo individualizado.

Indicaciones de la cirugía

Carcinomas in situ

El carcinoma lobulillar in situ se considera un factor de riesgo más que un verdadero carcinoma o lesión precancerosa, por tanto no precisa tratamiento. El carcinoma ductal in situ localizado se trata con tumorectomía y, generalmente, radioterapia. Si los márgenes de la escisión se encontraran afectados se practicaría una re-escisión o ampliación de los márgenes de la tumorectomía. Si el tamaño de la mama restante no lo permite se practicaría una mastectomía. El Carcinoma ductal in situ extenso se trata con una mastectomía que puede ir acompañada de reconstrucción inmediata. Suele recomendarse asociar biopsia del ganglio centinela axilar, en caso de carcinoma ductal insitu extenso o de alto grado, aunque la posibilidad de metástasis axilares es casi nula (<5% en caso de asociar microinfiltración) (33).

Carcinomas infiltrantes

Normalmente, el carcinoma infiltrante menor de 3 cm. se puede tratar con una escisión local adecuada. La decisión depende de la relación entre el tamaño del tumor y el volumen de la mama. Debe procurarse un buen resultado cosmético y si no se consigue es mejor realizar una mastectomía. Actualmente se admite utilizar la quimioterapia primaria o neoadyuvante para la reducción de la masa tumoral en tumores mayores de 2-2,5 cm no adecuados para cirugía conservadora (34).

La cirugía conservadora se indica para tumores unifocales que puedan ser extirpados a través de una única incisión y logrando márgenes libres. En caso de margen positivo se indica re-escisión y, si persistiera en esta reintervención, mastectomía. La resonancia magnética puede resultar de gran utilidad a la hora de decidir la cirugía conservadora o la mastectomía dado que orienta sobre la extensión y la focalidad, aunque presenta un alto porcentaje de falsos positivos y se ha asociado a un mayor número de indicación de mastectomías (35).

En tumores grandes, multifocales o multicéntricos se indica una mastectomía. En tumores grandes, puede administrarse quimioterapia preoperatoria, que permite en muchos casos reducir el tamaño tumoral y practicar cirugía conservadora con un grado aceptable de seguridad, aunque se ha publicado una tasa de recaídas locales algo más alta que para tumores inicialmente del mismo tamaño.

En los carcinomas infiltrantes a la cirugía de la mama se le asocia un procedimiento sobre la axila, bien una linfadenectomía o una biopsia del ganglio centinela en los T1 y T2 con axila negativa (31).

Está demostrado (evidencia de nivel I) que no existen diferencias de supervivencia entre la cirugía conservadora con radioterapia y la mastectomía, aunque con la primera se obtienen tasas de recaída local algo mayores (alrededor de un 10% a 10 años respecto a la mastectomía que podría cifrarse en un 5% aproximadamente) (34).

El tratamiento conservador está contraindicado en casos de irradiación previa de la mama o de la pared torácica, durante el embarazo y en la enfermedad mamaria difusa. Contraindicaciones relativas son las enfermedades del tejido conectivo que

afectan a la piel (esclerodermia y lupus fundamentalmente) y en mujeres menores de 35 años y/o premenopáusicas con mutación BRCA 1 ó 2 por el riesgo de recidiva. En este último caso debe considerarse la mastectomía profiláctica bilateral (36).

UNA BREVE MENCIÓN DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA EN LOS TUMORES NO PALPABLES.

En estos casos, previo a la intervención, es necesario localizar la lesión colocando un hilo metálico (“arpón”) en el interior de la “imagen” a extirpar. La localización suele realizarse mediante mamografía estereotáctica o ecografía. Tras orientar la pieza se remite para realizar un control radiológico de la lesión en 2 proyecciones.

Otros métodos de localización distintos al clásico arpón son la ecografía directa y técnicas de cirugía radioguiada en las que se inyecta un radiofármaco intratumoral y se localiza la lesión mediante una sonda gamma: ROLL (“radiocult lesion localization”) (37).

Técnica quirúrgica conservadora: La Tumorectomía

Ver capítulo 1.2.2. Perspectivas actuales y futuras. Nuevos retos para la reconstrucción mamaria en la cirugía conservadora. 1.2.2.1. Optimización de las técnicas conservadores tradicionales con colgajos dermoglandulares (páginas 81-83)

Complicaciones de la tumorectomía

En general son poco frecuentes.

- Seromas: se tratan con punción-aspiración o recolocación de dispositivos de drenaje.
- Hematomas: rara vez requieren reintervención.
- Infecciones: se tratan con antibioterapia, aunque pueden precisar reapertura y drenaje.

Técnica quirúrgica: La Mastectomía

Actualmente la que más se realiza es la Mastectomía Radical Modificada propuestas por Patey y Madden. Esta técnica consiste en una incisión fusiforme, oblicua hacia la región axilar para permitir la linfadenectomía, con una extirpación cutánea suficiente para evitar el exceso de piel y permitir poder cerrar sin tensión. La incisión debe incluir el complejo areola-pezón, las cicatrices de biopsias o tumorectomías previas y la piel que recubre al tumor si es superficial (38).

Otras mastectomías:

Mastectomía radical:

La intervención de Halsted ya no se practica dado que sus secuelas estéticas y funcionales no se compensan con las supuestas ventajas curativas. Únicamente cuando el tumor infiltra el pectoral mayor se procede a extirparlo parcial o

totalmente. Tampoco se practica de forma sistemática el vaciamiento del tercer nivel de Berg (39).

Mastectomía simple o total

Consiste en la extirpación de la mama y la fascia del músculo pectoral sin practicar vaciamiento axilar.

Mastectomía con ahorro cutáneo

Consiste en la extirpación completa de la glándula mamaria incluyendo el complejo areola-pezones (CAP), pero conservando la piel de la mama. Se practica en los casos de reconstrucción mamaria inmediata, bien sea con prótesis o con colgajo, en los que se prevé que se precisará piel.

Mastectomía subcutánea

Se trata de extirpar únicamente la glándula mamaria conservando la piel y el CAP. Persiste una cierta cantidad de tejido mamario susceptible de recidiva. En principio esta técnica no debe emplearse en cirugía oncológica.

Complicaciones de la mastectomía

- Linfocele: es frecuente y puede requerir punciones repetidas tras la retirada del drenaje.
- Necrosis cutánea: se relaciona con colgajos excesivamente finos (disección próxima a la dermis) y con la radioterapia.
- Hemorragia-hematoma: puede requerir una reintervención para practicar hemostasia. Un hematoma a tensión puede provocar necrosis de los colgajos y dehiscencia cutánea.

- Infección-absceso: puede precisar evacuación y drenaje.
- Dehiscencia cutánea: se relaciona con las 3 anteriores y con la radiación previa.

1.1.9. Recidiva local y Tasa de Reintervenciones

Recidiva local

Las últimas publicaciones sobre resultados en la cirugía conservadora del cáncer de mama, describen a los 53 meses de seguimiento (4.4 años), una tasa de 3.1% de recidivas locales y 1.3% de recidivas regionales, sugiriendo que el tiempo desde la cirugía a la recidiva local o regional, es un factor significativo en el desarrollo de metástasis y supervivencia (40).

Así mismo, apuntan que en la cirugía conservadora de los estadios iniciales de los carcinomas ductales de mama, una afectación de márgenes en la biopsia de la tumorectomía (≤ 2 mm) no supone un incremento en la recidiva local, comparado con los tumores con márgenes >2 mm y no requieren una re-excisión de márgenes (41).

Tasa de reintervenciones

Un estudio reciente de 1.591 pacientes sometidas a cirugía conservadora de cáncer de mama, describen una tasa de 17% de reintervenciones por márgenes positivos y hasta un 9% de reintervenciones requiriendo mastectomía.

En este mismo estudio, se observa que la evaluación prequirúrgica precisa del tamaño del tumor, tanto por iconografía como por exploración clínica, en sí son predictores independientes de la necesidad de una segunda cirugía, o incluso a una

mastectomía en pacientes en los que una cirugía conservadora primaria fue planeado (42).

1.2 ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL Y FUTURO DE LA CIRUGÍA CONSERVADORA EN EL CÁNCER DE MAMA

1.2.1.EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA EN EL CÁNCER DE MAMA

Como hemos observado a lo largo de la evolución del tratamiento del cáncer de la mama, la tendencia ha sido hacia una cirugía cada vez menos agresiva, con la ayuda de otros tratamientos adyuvantes como la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia.

Observamos, que a lo largo de la historia, el resultado estético ya preocupaba a los más antiguos y vemos intentos de reparar el defecto tras la tumorectomía o la mastectomía.

1.2.1.1 Primeras reconstrucciones autógenas y con implantes

Primeras reconstrucciones autógenas

Los primeros intentos de reconstrucción mamaria se realizaron a finales del siglo XIX. Según Wickman, el cirujano francés Verneuil empleó en 1887 parte de una mama sana, transferida sobre un pedículo superior para reconstruir la otra mama (43).

En 1895 Vicnez Czerny trasplantó un gran lipoma para reemplazar la mama extirpada por un proceso benigno. Según Czerny, la mama reconstruida mantenía una buena forma al año de la intervención, sin crecimiento del lipoma (44).

En 1896 Tansini en la universidad de Padua, comunica la primera mastectomía radical con cirugía reconstructiva, utilizando un colgajo musculocutáneo del dorsal ancho. Se le considera el primero en utilizar un colgajo musculocutáneo para reconstrucción mamaria (43).

El cirujano francés Louis Ombredanne describió en 1906 un colgajo de músculo pectoral menor para reconstrucción inmediata del montículo mamario; la piel era reparada con un colgajo toracoabdominal, pediculado en la región axilar (45).

Estas técnicas reparadoras fueron olvidadas rápidamente, debido principalmente a los principios de Halsted.

A principios del siglo XX se emplearon injertos de grasa, procedentes habitualmente del abdomen y regiones glúteas. Bartlett en 1917, describió la técnica, en la que aconsejaba extraer grasa subcutánea suficiente para formar una masa aproximadamente 50% superior a la extirpada, con el fin de suplir la atrofia del injerto que siempre se producía. La atrofia, con pérdida de volumen mamario, se debía a reabsorción de la grasa, por lo que con estos injertos no se conseguía un resultado satisfactorio. Para reducir el grado de reabsorción se emplearon también injertos dermograsos o dermograsofasciales, con la epidermis desechada, para recrear la eminencia mamaria en casos de hipoplasia o tras excisión glandular. También mostraron ser insuficientes para mantener el tamaño mamario deseado, debido a reabsorción parcial del componente graso; otras desventajas eran las cicatrices antiestéticas en la zona donante (normalmente eran obtenidos de las

regiones glúteas), necrosis grasa, calcificación, licuefacción y drenaje crónico. El endurecimiento de los injertos provistos de grasa, por fibrosis y calcificación, era un problema frecuente a largo plazo, dando lugar a una consistencia poco natural de la mama (46).

En los años cincuenta del siglo pasado, Longacre y col (47) emplearon colgajos dermograsos, desepitelizados, obtenidos de la región inframamaria, e introducidos dentro de la mama para proporcionar volumen tras mastectomía subcutánea o en mamas hipoplásicas. No encontraron signos de reabsorción tras un seguimiento de hasta once años, atribuyéndolo a la preservación de una red subcutánea extensa de vasos sanguíneos. Estas técnicas cayeron en desuso tras la introducción de las prótesis mamarias.

En la primera mitad del siglo XX se introdujeron técnicas reconstructivas mediante diversos tipos de colgajos cutáneos: locales, adyacentes al defecto; obtenidos de la mama contralateral; o de zonas distantes al área mamaria.

Holdsworth publicó en 1956 un gran colgajo tubular de la porción péndula de la mama opuesta, que era transferido al defecto de mastectomía en varios tiempos (48).

En 1973, Pontes refinó el empleo de la mama contralateral como zona donante, describiendo una técnica en la que utilizaba un colgajo constituido por su mitad interna, para reconstruir en un tiempo la mama perdida (49).

A principios del siglo XX varios cirujanos, entre los que destacaron Gillies y Millard en los años cuarenta, desarrollaron técnicas de reconstrucción mamaria mediante

colgajos cutáneos obtenidos de zonas distantes al defecto. Eran diseñados habitualmente en el abdomen o tórax inferior, basados en un pedículo tubular. A través de múltiples procedimientos operatorios eran transferidos a la zona mastectomizada, lo que implicaba un proceso reconstructivo muy lento, a menudo prolongándose durante más de un año. Además de frecuentes complicaciones, con pérdida del colgajo y secuelas cicatriciales importantes, la mama resultante raramente recordaba una mama normal. Estas técnicas no lograron tener popularidad, ni entre cirujanos ni entre pacientes 50).

Primeras reconstrucciones con implantes

Como alternativa a la reconstrucción autógena, otros cirujanos desarrollaron materiales para inyección o implantación mamaria en la primera mitad y principios de los años sesenta del siglo XX.

Según Glicenstein, los primeros intentos de usar materiales extraños para cirugía plástica mamaria se remontan a 1899, cuando Gersuny introdujo las inyecciones de parafina para aumento mamario; Lagarde sugirió en 1903 su utilización para reconstrucción mamaria. Fueron abandonadas debido a numerosas y graves complicaciones locales, como parafinomas, ulceración y fístulas, así como embolias pulmonares, cerebrales y retinianas (51).

Uchida describió en 1961 el uso clínico de inyecciones de silicona en cirugía plástica mamaria. Al igual que con la parafina, su empleo fue contraindicado, al surgir numerosas complicaciones en pacientes sometidas a aumento mamario, tales como

granulomas, mastitis, destrucción del parénquima mamario, drenaje percutáneo de silicona y migraciones de silicona a zonas distantes, entre otras. Estos problemas condujeron a menudo a mastectomías subcutáneas (52).

Según Beekman y col, las primeras prótesis preformadas empleadas para cirugía plástica mamaria fueron bolas de cristal, implantadas por primera vez por Schwarzmann en 1930 y utilizadas hasta 1942 (52).

En los años cincuenta y principios de los sesenta del siglo pasado se emplearon prótesis mamarias con diversas composiciones químicas, tales como alcohol polivinílico, poliéster, poliuretano, polietileno y polipropileno, entre otras. Su configuración también era variable.

La prótesis Ivalon, introducida por Pagman y Wallace en 1954, fue una de las más utilizadas, consistiendo en una esponja gomosa con una estructura porosa abierta, compuesta de alcohol polivinílico. Estos primeros implantes fueron abandonados al presentar resultados muy mediocres, pues 100% de dichos materiales eran eliminados a causa de infección y/o erosión cutánea o se convertían en masas contraídas y de consistencia muy dura (53).

1.2.1.2. Técnicas modernas:

Reconstrucción con implantes

El mayor avance en la reconstrucción protésica se debe a Thomas Cronin y Frank Gerow, de la Universidad de Texas, que en 1961, con los laboratorios Dow Corning Corporation, desarrollaron las prótesis mamarias de gel de silicona, implantándolas por primera vez en 1962 (54). (Figura 2)

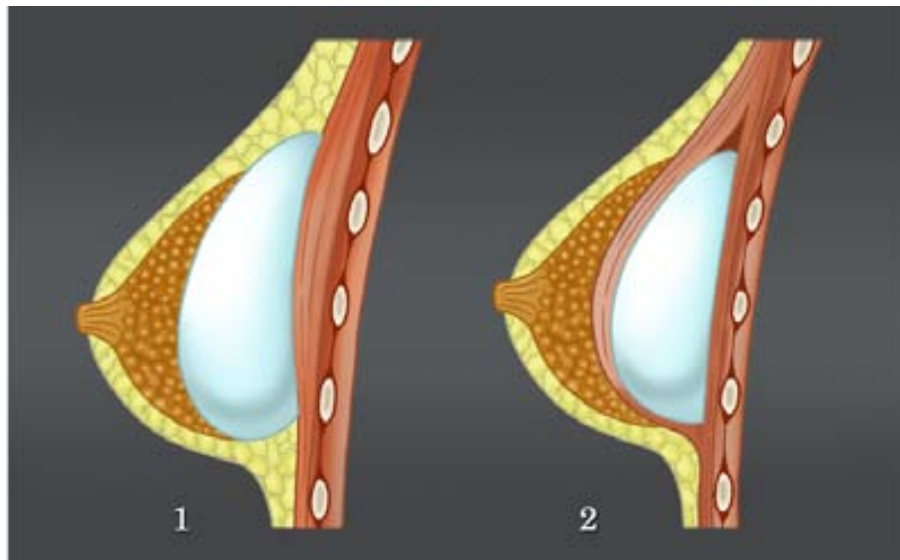


Figura 2. Implante de prótesis mamaria de silicona subglandular (1) y submuscular (2)

Posteriormente, en 1965, Arion presentó en Francia una prótesis hinchable, constituida por una envoltura de elastómero de silicona, que se rellenaba de líquido (dextrano o polivinilpirrolidona) (55).

Jenny presentó en 1967 la prótesis hinchable con suero fisiológico, que se rellena a través de un mecanismo valvular. En los años setenta se desarrollaron prótesis mamarias de doble compartimento: uno interno conteniendo gel de silicona y rodeado por otro externo, hinchado intraoperatoriamente con suero fisiológico a través de un mecanismo valvular (56).

El uso de las prótesis mamarias de gel de silicona fue restringido en varios países en 1992, al relacionarse con el desarrollo de enfermedades inflamatorias sistémicas autoinmunes. Ello motivó, entre otros factores, que surgieran diversos materiales de relleno biocompatibles alternativos, tales como la hidrogelatina y los triglicéridos naturales (aceite de soja). Las prótesis rellenas de triglicéridos dieron lugar a numerosas complicaciones, que unido a una potencial genotoxicidad, condujo a su retirada en el año 2000. Tras varios años de investigación y estudios epidemiológicos no se ha confirmado que haya relación entre las prótesis de gel de silicona y enfermedades autoinmunes (57).

La forma y volumen de las prótesis mamarias pueden ser muy variables, para satisfacer los requerimientos de la paciente, habiéndose diseñado prótesis discoideas o casi hemisféricas con una base redonda, cónicas u ovales, así como de perfil bajo, moderado o alto. Recientemente han logrado gran popularidad prótesis con forma similar a la de la mama, llamadas anatómicas, que contienen un gel de silicona cohesivo que confiere al implante una forma estable. Se fabrican con varias proyecciones y alturas, cuya combinación permite disponer de una gran variedad de formas (58).

La complicación más frecuente de los implantes mamarios de silicona es la contractura capsular, consistente en una retracción del tejido fibroso de la cápsula

formada alrededor del implante, que se manifiesta por endurecimiento y, en los casos avanzados, por deformidad de la mama. Las características de la superficie de la envoltura protésica influyen sobre el desarrollo de dicha complicación. Según numerosos estudios clínicos y experimentales, la superficie lisa predispone al desarrollo de contractura capsular (59).

Ashley describió en 1970 una prótesis de gel de silicona cubierta por una capa esponjosa y microporosa de poliuretano. Con este implante se demostró una inhibición significativa de la contractura capsular, atribuyéndose a la estructura rugosa de la superficie. Este efecto beneficioso motivó el desarrollo, a partir de 1987, de prótesis mamarias con un elastómero de silicona de superficie rugosa, a las que se denominó texturadas (60).

Desde su introducción y hasta la actualidad, las prótesis mamarias de gel de silicona o de suero fisiológico se han mantenido como materiales aloplásticos esenciales para la realización de numerosas técnicas estéticas y reconstructivas de la mama. Tras el desarrollo del modelo de Cronin y Gerow (54), se popularizó el aumento mamario estético y se logró un gran avance en la reconstrucción postmastectomía. Freeman recomendó en 1967 la reconstrucción inmediata o diferida con prótesis de silicona, tras mastectomía subcutánea por lesiones mamarias benignas (61). Snyderman y Guthrie describieron en 1971 el empleo inmediato de prótesis de silicona implantadas subcutáneamente tras mastectomía radical. Este procedimiento prevaleció en el resto de la década, pero con múltiples complicaciones cuando la prótesis era implantada bajo una piel adelgazada: desplazamiento del implante, contractura capsular severa, necrosis cutánea, exposición e infección, requiriendo la retirada de la prótesis (62). Para prevenir estos problemas, Jarrett y col (63) recomendaron en 1978 la implantación submuscular (bajo pectoral mayor y parte del

serrato anterior) tras mastectomía subcutánea. Estos cirujanos comprobaron que la cobertura con musculatura torácica reducía la incidencia de contractura capsular, así como prevenía la erosión cutánea y exposición del implante. Además, la implantación submuscular facilitaba la reconstrucción mamaria inmediata.

La reconstrucción mamaria mediante expansión tisular fue un gran avance desarrollado a finales de los años setenta. Los expansores tisulares son prótesis consistentes en una envoltura de silicona, hinchable mediante la inyección percutánea de suero fisiológico a través de un mecanismo valvular, que permiten expandir gradualmente los tejidos blandos bajo los cuales son implantados, con el fin de que puedan cubrir adecuadamente una prótesis definitiva. Esta técnica permite elongar piel para reparar defectos cutáneos importantes. Radovan (64) la popularizó para reconstrucción mamaria a partir de 1978 (Figura 3).

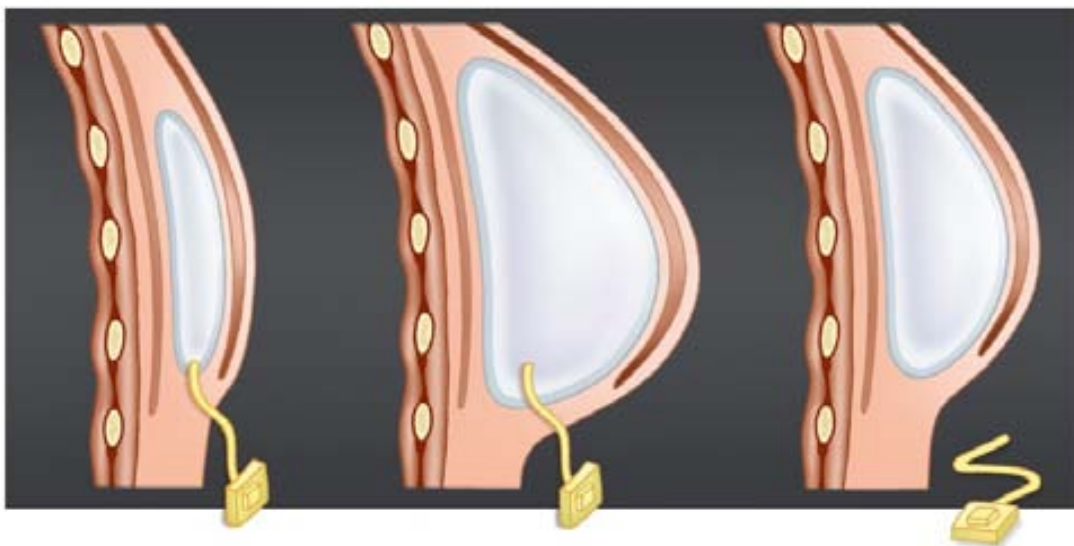


Figura 3. Fases tras la colocación de un expansor tisular mamario

Tras la mastectomía, se implanta el expansor y con la inyección progresiva de suero a través de la válvula subcutánea, se consigue el espacio adecuado para reemplazarlo por la prótesis definitiva.

Becker (65) describió en 1984 un expansor permanente, con dos compartimentos, para evitar su cambio por una prótesis definitiva. El compartimento externo contenía gel de silicona y rodeaba al interno, el cual era hinchado con suero fisiológico; el mecanismo valvular se retiraba en un segundo tiempo, bajo anestesia local, permaneciendo el expansor como una prótesis definitiva. Recientemente se han introducido, basándose en el diseño de dos compartimentos de Becker, expansores anatómicos texturados permanentes.

Actualmente la reconstrucción mamaria mediante expansión tisular es preferida por gran número de cirujanos, que le atribuyen, además de unos resultados estéticos satisfactorios, ventajas sobre la reconstrucción autógena: facilita el procedimiento; evita morbilidad en una zona donante distante al defecto; proporciona piel de color, textura y sensibilidad similares; reduce el tiempo operatorio; y permite una recuperación postoperatoria más rápida (66).

Sin embargo, también se han discutido los efectos a largo plazo de los expansores y prótesis mamarias, describiéndose un deterioro progresivo del resultado estético inicial debido, entre otros factores, al envejecimiento y deterioro de los implantes, dando lugar a que las mamas no presenten una ptosis simétrica y natural con el paso del tiempo (67).

Reconstrucción autógena

Los tejidos preservados tras la mastectomía pueden ser deficientes y de mala calidad, siendo inadecuados para una expansión tisular. Esta situación suele darse tras mastectomías radicales o en pacientes sometidas a radioterapia. En estos casos se requiere la adición de tejidos autógenos, procedentes de otras zonas del cuerpo. La reconstrucción autógena (o autóloga) también se ha indicado tras otros tipos de mastectomía, como la subcutánea y la radical modificada (68).

Las primeras descripciones modernas de reconstrucción mamaria autógena se realizaron a finales de la década de los setenta del pasado siglo.

Brantigan (69) describió en 1974 la transposición del **músculo dorsal ancho (latissimus dorsi)** para restaurar el defecto de músculo pectoral mayor tras mastectomía radical (Figura 4).

Los estudios publicados por McCraw y col (70) en 1977, definiendo diversos territorios vasculares miocutáneos, estimuló el desarrollo de nuevo de colgajos musculocutáneos. Tansini en 1896 (43) y Louis Ombredanne en 1906 (71) ya los habían descrito, pero fueron abandonados por la tradición Halstediana.

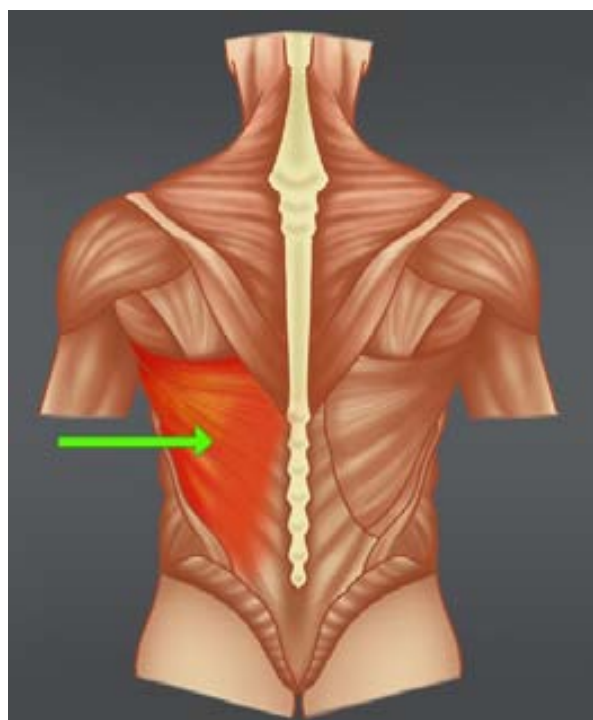


Figura 4. Músculo Dorsal Ancho

Olivari (72) reintrodujo en 1976 el colgajo musculocutáneo de dorsal ancho para reconstrucción mamaria, siendo popularizado y perfeccionado por numerosos cirujanos en los años siguientes. Este colgajo es diseñado en la espalda e incluye una isla de piel, tejido celular subcutáneo y músculo dorsal ancho subyacente. Se nutre por los vasos toracodorsales y su punto de rotación está localizado en la zona más alta del reborde axilar posterior. El colgajo, como se muestra en la Figura 5, se rota anteriormente, a través de un túnel subcutáneo, para reconstruir el defecto mamario.

Hasta mediados de los años ochenta se consideraba que el tamaño y grosor de este colgajo era insuficiente para lograr una mama con forma y volumen adecuados, por lo que tenía que combinarse con una prótesis mamaria subyacente. Sin embargo, Hokin (73) publicó en 1983 un colgajo musculocutáneo de dorsal ancho extendido, que incluía la totalidad del músculo, junto con una gran isla cutánea de hasta 30 cm x 8 cm, discurriendo oblicuamente; el colgajo era plegado en forma de círculo para dar proyección y su gran tamaño evitaba el uso de una prótesis. Este concepto de reconstrucción autógena incrementó la popularidad de dicho colgajo, que actualmente es una de las alternativas quirúrgicas más empleadas. Por otra parte, tiene el inconveniente de que pueden quedar cicatrices destacadas en la espalda y un riesgo de seroma elevado.

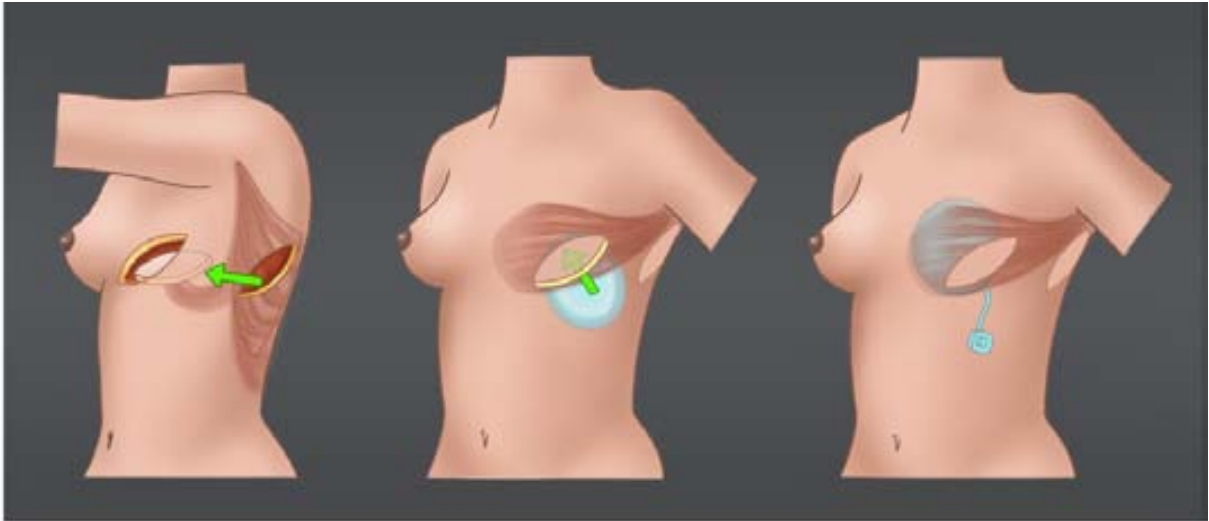


Figura 5. Recosntrucción mamaria con músculo del dorsal ancho

La isla de piel, tejido celular subcutáneo y músculo del dorsal ancho, se rotan a través de un túnel subcutáneo para cubrir el defecto volumétrico tras la mastectomía, además se añade una prótesis submuscular.

En la década de los setenta del pasado siglo, se emplearon también **colgajos cutáneos torácicos**, combinados con una prótesis mamaria. Entre éstos destacó el **colgajo toracoepigástrico** descrito por Cronin y col (54) en 1977, principalmente para defectos verticales u oblicuos de mastectomía radical o radical modificada. Se diseñaba en la región torácica submamaria, estando pediculado cerca de la línea media del tronco y nutrido por los vasos epigástricos superiores.

Holmström y Lossing (74) desarrollaron en la década siguiente el **colgajo toracodorsal lateral**, empleándolo principalmente tras mastectomía radical modificada. Es un colgajo fasciocutáneo de transposición, en forma de cuña, obtenido de redundancia cutánea de la región torácica lateral y que se combina con una prótesis mamaria; su nutrición procede de vasos perforantes paramedianos de las arterias mamaria interna y epigástrica superior. Actualmente sigue empleándose como opción reconstructiva.

El abdomen ha sido una fuente importante de técnicas reconstructivas de mama desde hace varias décadas. Tai y Hasegawa (75) describieron en 1974 la reparación de defectos extensos tras mastectomía radical mediante un **colgajo abdominal transverso**, basado en vasos perforantes de la arteria y vena epigástricas superiores, el cual era transpuesto hasta el defecto. Bostwick y Jurkiewicz lo combinaron con una prótesis para reconstrucción mamaria (76).

Un gran avance fue la introducción del colgajo en isla musculocutáneo de recto abdominal orientado transversalmente,

también conocido como **TRAM (transverse rectus abdominis musculocutaneous)** (Figura 6). Entre

los impulsores de su desarrollo ha destacado Hartrampf (77), que lo indicó para diversidad de defectos mamarios secundarios a mastectomía radical, radical modificada y subcutánea. Este colgajo está constituido por un músculo recto abdominal orientado verticalmente,

con una isla cutánea orientada horizontalmente, diseñada en la región abdominal inferior. La isla abdominal transversa de piel y tejido celular subcutáneo es elevada junto con el

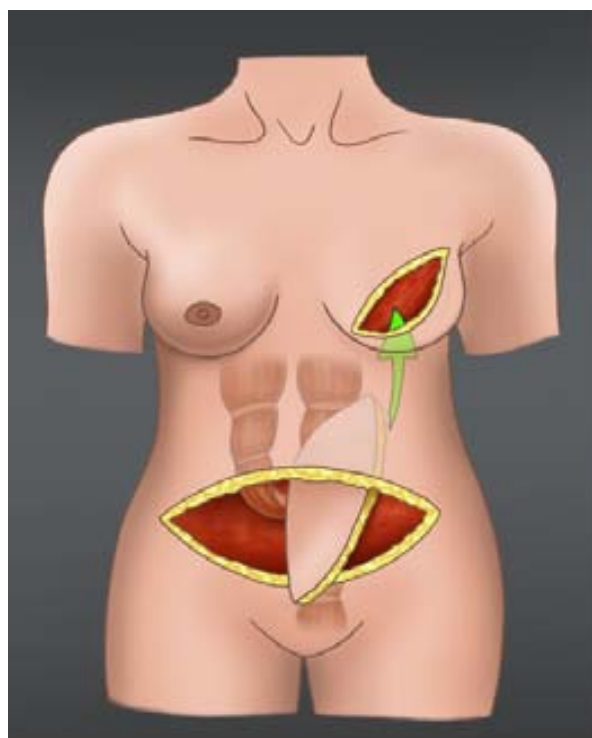


Figura 6. Colgajo Miocutáneo TRAM (Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous)

El colgajo miocutáneo se transpone a través de un túnel subcutáneo para remodelar el defecto mamario sin necesidad de prótesis mamaria.

músculo recto abdominal subyacente, basado en un pedículo superior, tras dividirlo inferiormente. El colgajo se transpone a través de un túnel subcutáneo amplio, que conecta la región abdominal con el defecto torácico. Finalmente se adapta y remodela, de modo que adopte una forma mamaria adecuada. No es necesario añadir una prótesis, dada la gran cantidad de tejido que puede transferirse. Además de la reconstrucción completamente autógena, se proporciona una mejora del contorno abdominal, al cerrarse la zona donante siguiendo el diseño de una dermolipsectomía abdominal estética.

Tras la introducción del colgajo TRAM se realizaron numerosos estudios sobre su vascularización. El sistema vascular epigástrico vertical, constituido por las arterias epigástricas superior e inferior profundas, proporciona la nutrición principal al músculo, mientras que la isla transversa depende de vasos perforantes musculocutáneos, emitidos por dicho sistema y concentrados alrededor del ombligo. Al ser seccionado inferiormente, el colgajo depende de los vasos epigástricos superiores. Boyd y col (78) demostraron en 1984, mediante disecciones anatómicas, que la fuente principal de vascularización del músculo recto abdominal es la arteria epigástrica inferior profunda. La supresión de esta fuente predispone a un mayor riesgo de necrosis, explicando que tras la introducción del colgajo TRAM se comunicaran grados variables de pérdida tisular, por encima del 25% al 30% de los casos.

Hartrampf (77) definió en 1988 varios factores de riesgo que predisponían a complicaciones del colgajo TRAM, destacando la obesidad, tabaco, diabetes mellitus y cirugía abdominal previa, entre otros. Para pacientes de alto riesgo se desarrollaron diversos tipos de colgajo **TRAM pediculado**, con el fin de mejorar el aporte vascular: **TRAM retardado** (mediante división de los vasos epigástricos

inferiores profundos, entre 1 a 2 semanas antes de la transferencia); **TRAM bipediculado** (empleo de dos músculos); **TRAM medioabdominal** (localización alta de la isla cutánea); **TRAM recargado** (anastomosis entre los vasos epigástricos inferiores profundos de ambos lados, para mejorar la vascularización de la porción contralateral de la isla cutánea); y **TRAM supercargado** (anastomosis microquirúrgica entre los vasos epigástricos inferiores profundos y vasos de la zona receptora) (79).

Además de los problemas vasculares, se comprobó que la pérdida funcional del músculo recto abdominal, al tener que incluirse en el colgajo para mantener el riego cutáneo, producía una debilidad de la pared abdominal, con riesgo de hernia. La reconstrucción del defecto muscular era fundamental para prevenir complicaciones abdominales.

Con el objetivo de superar los inconvenientes del colgajo TRAM y aprovechando el progreso de las técnicas microquirúrgicas, varios cirujanos estudiaron su utilización como colgajo libre a finales de los años ochenta. La primera descripción del colgajo **TRAM libre** para reconstrucción mamaria la realizó Holmström (74) en 1979; sin embargo, no alcanzó popularidad. El pedículo de dicho colgajo está constituido por los vasos epigástricos inferiores profundos, incluyéndose un fragmento de fascia y músculo recto abdominal. Se transfiere al defecto mediante anastomosis microquirúrgicas con los vasos mamarios internos o toracodorsales. Con el colgajo TRAM libre mejora la vascularización de los tejidos transferidos y se reduce el defecto en la pared abdominal. Sin embargo, todavía existe riesgo de debilidad de la pared muscular, por denervación segmentaria y atrofia muscular progresiva (80).

El estudio de los territorios vasculares del cuerpo o angiosomas, publicado por Taylor y Palmer (81) en 1987, junto con el avance de las técnicas microquirúrgicas, promovieron un gran desarrollo de colgajos libres basados en vasos perforantes. Entre los empleados para reconstrucción mamaria destaca el nutrido por perforantes de la arteria epigástrica inferior profunda, conocido en las publicaciones médicas como colgajo **DIEP (deep inferior epigastric perforator)** publicado en 1994 para reconstrucción mamaria por Allen y Treece (82) , así como por Blondeel y Boeckx (83). Es un colgajo constituido por piel y grasa del abdomen inferior, pero nutrido únicamente por uno, dos o tres vasos perforantes emitidos por los vasos epigástricos inferiores profundos. Tiene las ventajas del colgajo TRAM libre, tales como un gran volumen y posibilidad de moldearse, pero no requiere sacrificar una porción muscular, por lo que se reduce la morbilidad de la zona donante.

Grotting (84) describió en 1991 un colgajo libre basado en la arteria epigástrica inferior superficial para reconstrucción mamaria. Conocido como colgajo **SIEA (superficial inferior epigastric artery)**, evita sacrificar el aporte vascular dominante del músculo recto abdominal y la posibilidad de lesionar su inervación motora, lo cual puede ocurrir al disecar el colgajo DIEP. Sin embargo, su pedículo es más corto, de menor diámetro y, a veces, inadecuado o inexistente.

Aparte del abdomen, otras zonas distantes se han empleado como fuente de colgajos libres, desde finales de los años setenta del pasado siglo hasta nuestros días. Entre éstos destacan colgajos musculocutáneos libres, como los de **glúteo mayor superior**, basado en la arteria glútea superior; de **glúteo mayor inferior** (Figura 7), basado en la arteria glútea inferior; o el de **muslo transverso lateral**, que es una variante del **miocutáneo tensor de fascia lata vertical**, basado en la arteria circunfleja femoral lateral (85).

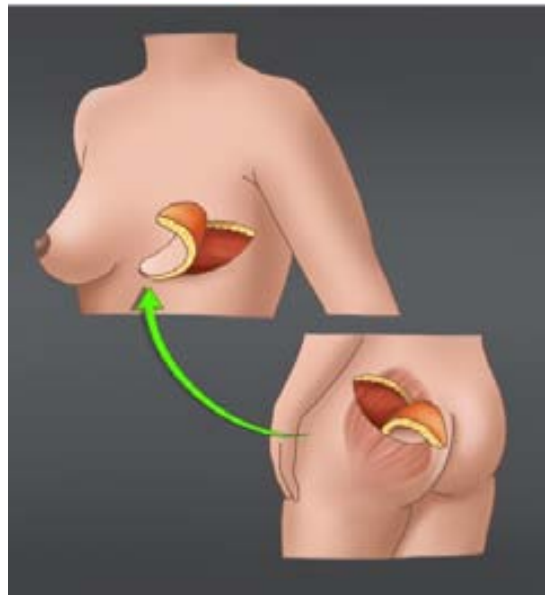


Figura 7. Colgajo Miocutáneo Glúteo inferior

El colgajo miocutáneo de músculo glúteo se emplea como colgajo libre para remodelar el defecto tras la mastectomía.

De la región de la cadera se ha obtenido el colgajo basado en la arteria iliaca circunfleja profunda, al que Hartrampf y col (86) llamaron **colgajo Rubens**.

Los avances anatómicos de los últimos años han estimulado el desarrollo de diversidad de colgajos de perforantes. Para la reconstrucción de la mama, aparte del colgajo DIEP, se ha introducido el colgajo de perforantes de la arteria glútea superior, conocido como **SGAP (superior gluteal artery perforator)**; y el **colgajo de muslo anterolateral**, basado en perforantes procedentes de la rama descendente de la arteria circunfleja femoral lateral. Estas técnicas conllevan una gran dificultad técnica.

Mientras muchos cirujanos prefieren la reconstrucción mamaria mediante implantes, otro gran número defiende la reconstrucción autógena, señalando que la consistencia blanda, ptosis natural y durabilidad de los colgajos, especialmente de los abdominales, supera a los de un implante (87).

1.2.2. PERSPECTIVAS ACTUALES Y FUTURAS. NUEVOS RETOS PARA LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA

A la paciente mastectomizada se le puede ofrecer actualmente una reconstrucción mediante prótesis de silicona o bien una reconstrucción completamente autógena. La tecnología de los implantes mamarios se encuentra en constante progreso para disponer de prótesis muy resistentes y seguras, con gran variedad de configuraciones que permitan conseguir una reconstrucción lo más natural posible. Por otra parte, el continuo perfeccionamiento de las técnicas de reconstrucción autógena, especialmente de los colgajos microquirúrgicos de perforantes, permitirá reducir la morbilidad de estos procedimientos e incrementar su popularidad.

Sin embargo, el conflicto actual nos aparece con los defectos estéticos y morfométricos tras la cirugía conservadora del cáncer de mama, las tumorectomías. Hasta un 30% de las enfermas intervenidas con técnicas conservadoras presentan defectos residuales bajo el aspecto de una asimetría o deformidades mamarias. Estos defectos han sido clasificados por Clough en tres tipos, tal como se expone en la Tabla 2.

TIPO I	La mama tratada presenta una apariencia normal sin deformidades, pero existe una asimetría en el volumen o aspecto respecto a la mama contralateral
TIPO II	La mama tratada presenta una deformidad que puede ser corregida por una reconstrucción parcial de la mama a partir de su propio tejido
TIPO III	La mama tratada presenta una deformidad importante o fibrosis dolorosa que debe ser corregida mediante mastectomía

Tabla 2. Tipo de deformidades tras la cirugía conservadora del cáncer de mama, según Clough et al. 1998 (88).

Con la intención de prevenir o tratar estos defectos estéticos tras la cirugía conservadora en el cáncer de mama, actualmente disponemos de varias opciones que detallaremos seguidamente.

1. Optimización de las técnicas conservadoras tradicionales con colgajos dermoglandulares.
2. Las técnicas oncoplásticas
3. Llenado del defecto tras la tumorectomía con células adiposas “lipofilling” o con ácido hialurónico.
4. Colgajo de Omento para tumores inferiomediales de la mama.
5. Reconstrucción parcial de la mama con colgajos miocutáneos

1.2.2.1.Optimización de las técnicas conservadoras tradicionales con colgajos dermoglandulares (89)

Generalmente la realización de una tumorectomía se inicia con una incisión curva paralela a los límites del complejo areola-pezón (CAP), incisión circumareolar. No obstante, algunos cirujanos prefieren incisiones radiales en los límites de los cuadrantes mamarios, si bien el mejor resultado estético se obtendrá a las tres y a las nueve horas (Figura 8).

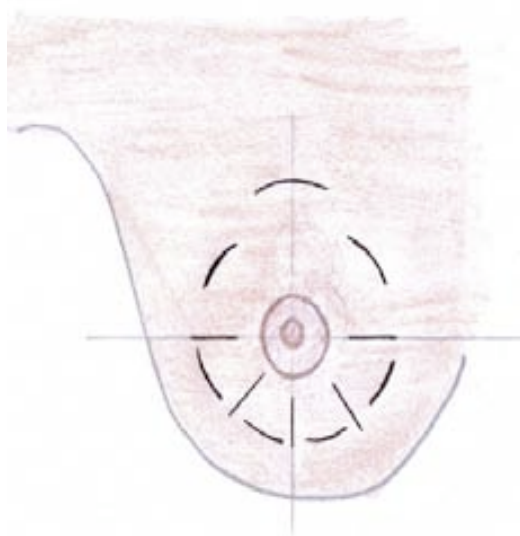


Figura 8. Incisiones propuestas para las tumorectomías (Modificado de Brunnet).

En la actualidad, la tumorectomía constituye el procedimiento técnico que más se ajusta al nuevo concepto de enfermedad sistémica al diagnóstico. Su objetivo es la extirpación tumoral con una cantidad suficiente de tejido sano para garantizar los bordes en la pieza quirúrgica que para algunos grupos, puede ser de un milímetro o menos. Es la técnica de elección en la mayoría de los tumores menores de 3 cm o en los T2 con buena relación en el tamaño mama/tumor. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos indican una incidencia de recurrencia tumoral similar a la observada en la cuadrantectomía, especialmente cuando los pacientes recibieron tratamiento sistémico después de la cirugía e irradiación de la mama (90).

En la mayoría de los tumores de pequeño tamaño y/o mamas voluminosas, la tumorectomía no precisará de una aproximación de los bordes porque el volumen extirpado no condicionará una deformidad. En estos casos es suficiente el cierre cutáneo con material no absorbible.

En otras ocasiones, el defecto mamario originado conducirá una retracción por adhesión de la piel al plano muscular tras la irradiación. Para la prevención de este evento indeseable es conveniente la interposición de tejido adiposo y/o glandular entre estos dos planos anatómicos con el fin de evitar que se adhieran. Este material se obtendrá mediante la disección de colgajos dermoglandulares desde los bordes de la tumorectomía con el fin de movilizar el tejido adyacente al lecho quirúrgico y aproximarlos sin provocar retracciones en la superficie mamaria. Esta movilización se consigue liberando la glándula y el tejido adiposo en su plano subcutáneo y muscular hasta permitir su aposición sin tensión.

Desde el punto de vista anatómico existen tres situaciones clínicas que requieren tres alternativas técnicas diferentes, como se refleja en la Figura 9.

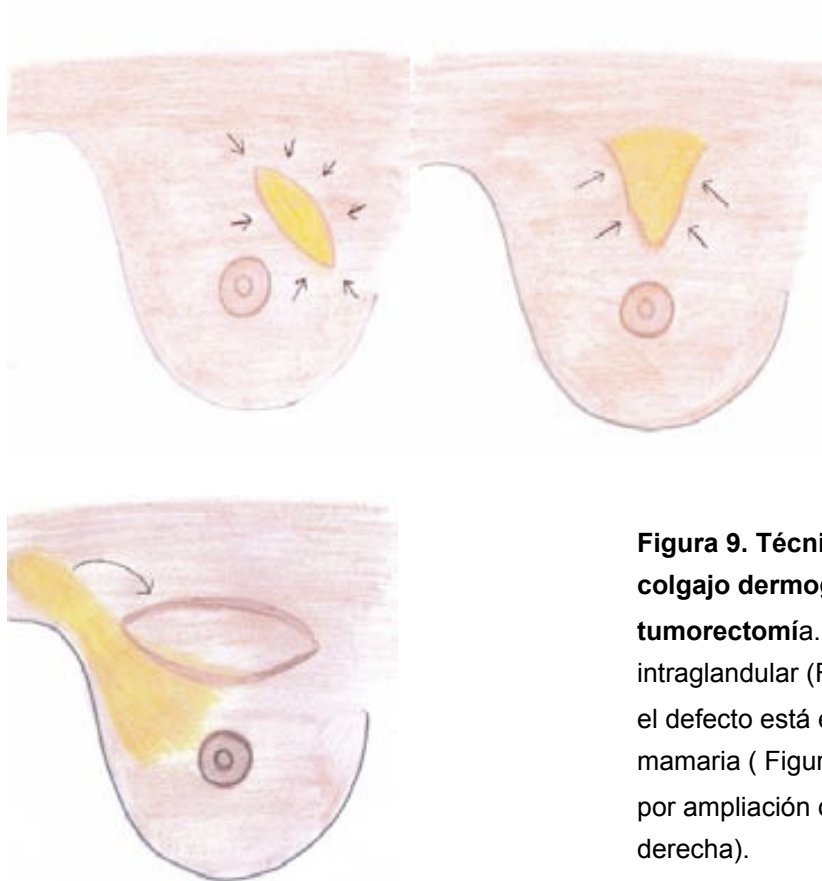


Figura 9. Técnicas de interposición de colgajo dermoglandular tras la tumorectomía. A. Cuando el defecto es intraglandular (Figura a la izquierda) B. Cuando el defecto está en el borde de la glándula mamaria (Figura al medio) C. Grandes defectos por ampliación de márgenes (Figura a la derecha).

A. Cuando el defecto es intraglandular es aconsejable el despegamiento de todos los bordes de la tumorectomía con el fin de prevenir deformidades en la superficie cutánea.

B. Si la extirpación se realiza en el borde de la glándula, la disección será más sencilla gracias al despegamiento de ambos bordes glandulares.

C. En aquellos casos de tumorectomía con grandes defectos por la ampliación de márgenes, la movilización de la cola de Spencer permitirá disponer de un volumen glandular para su relleno.

1.2.2.2. Las técnicas oncoplásticas

Estas técnicas integran cuatro elementos en su ejecución: una técnica oncológica apropiada para la extirpación y control del tumor, una remodelación inmediata del defecto de la escisión tumoral, la reposición del complejo areola-pezones tras la remodelación y la corrección de la asimetría de la mama contralateral.

Las técnicas oncoplásticas están llamadas a ser un método preventivo contra las deformidades tipo I y II de Clough tras la cirugía conservadora. Estas secuelas son debidas, en la mayoría de las ocasiones, a resecciones extremas que provocan asimetrías mamarias o deformidades que se manifiestan con el signo del “hachazo”. La cirugía oncoplástica se realiza durante la cirugía inicial del cáncer de mama con el objetivo de realizar en el mismo acto quirúrgico una remodelación de la mama afectada y la contralateral. La realización de procedimientos reconstructivos inmediatos implican mayor tiempo quirúrgico, pero existe la evidencia de que ofrecen mejores resultados a un menor coste.

La selección de la técnica oncoplástica más apropiada para cada caso dependerá de la localización tumoral y de las características concretas de cada mama (tamaño y ptosis). Como norma general se requiere de un volumen mínimo glandular para la remodelación, lo cual excluye a las mayoría de las mujeres con mama de tamaño pequeño. Existen 7 patrones básicos oncoplásticos (Figura 10):

A.Mamoplastia vertical de pedículo superior con doble rama

Se trata de una resección del polo inferior mamario mediante un patrón horizontal basado en dos ramas, vertical y horizontal. La indicación ideal es para mamas de

tamaño moderado/grande y ptosis moderada, con tumores localizados los cuadrantes inferiores. Las complicaciones más frecuentes pueden ser necrosis y alteraciones de la sensibilidad del CAP (complejo areola-pezones).

B.Mamoplastia vertical de pedículo inferior

Consiste en una exéresis del polo inferior mamario preservando un pedículo vertical inferior que garantiza la irrigación del CAP. Su indicación es para tumores laterales (7h-10h), tumores mediales (2-4h) y tumores en la unión de cuadrantes superiores (< 3-4 cm del CAP). Las mamas deben ser de tamaño moderado/grande, con ptosis moderada/grande y las complicaciones más frecuentes pueden ser de nuevo la necrosis y la alteración de la sensibilidad del CAP.

C.Mamoplastia vertical de pedículo superior de rama única

Consiste en una exéresis de la parte medial del polo inferior mamario a partir de un patrón vertical desde el CAP al surco submamario. Esta técnica estrecha la mama y es apropiada para mamas pequeñas/medianas y tumores localizados en la unión de cuadrantes inferiores. La viabilidad del CAP se garantiza gracias al pedículo superior que proporciona la vascularización a través del plexo subdérmico y tejido retroareolar.

D.Mamoplastia horizontal

Se trata de una exéresis del polo superior mamario a partir de un patrón en “alas de murciélago” y en el cual podrán englobarse tumores entre las 8 y 4 horas. No debe movilizarse el CAP y se mantiene su irrigación por el plexo superficial y profundo, lo

que hace que sea segura para evitar la necrosis. Las mamas deben tener un tamaño pequeño/moderado con ptosis leve/moderada.

E.Mamoplastia lateral

Consiste en una resección lateral de la mama a partir de un patrón que se extiende desde el CAP hasta la axila. Constituye una buena alternativa en tumores de la unión de cuadrantes externos, la irrigación del CAP se mantiene sin riesgo de compromiso vascular. El tamaño de las mamas debe ser moderado con ptosis leve/moderada.

F.Mamoplastia de rotación inferior

Consiste en la movilización y rotación de un colgajo constituido por la porción inferior y lateral de la mama que previamente ha sido despegado de la fascia pectoral mayor. La vascularización del colgajo se mantiene a partir del plexo superficial por aporte de ramas toracoepigástricas. Es la mejor opción para tumores situados en la unión de cuadrantes internos y también en cuadrante inferointerno. Las mamas deben ser de tamaño y ptosis moderada y el mayor riesgo es la necrosis del colgajo mamario.

G.Mamoplastia circular

Se trata de un patrón orientado a la extirpación de lesiones en la proximidad del CAP cuya principal ventaja es el camuflaje de la incisión en los límites de la areola. La vascularización del CAP se encuentra garantizada en todos los casos. El tamaño y ptosis de la mama debe ser moderado.

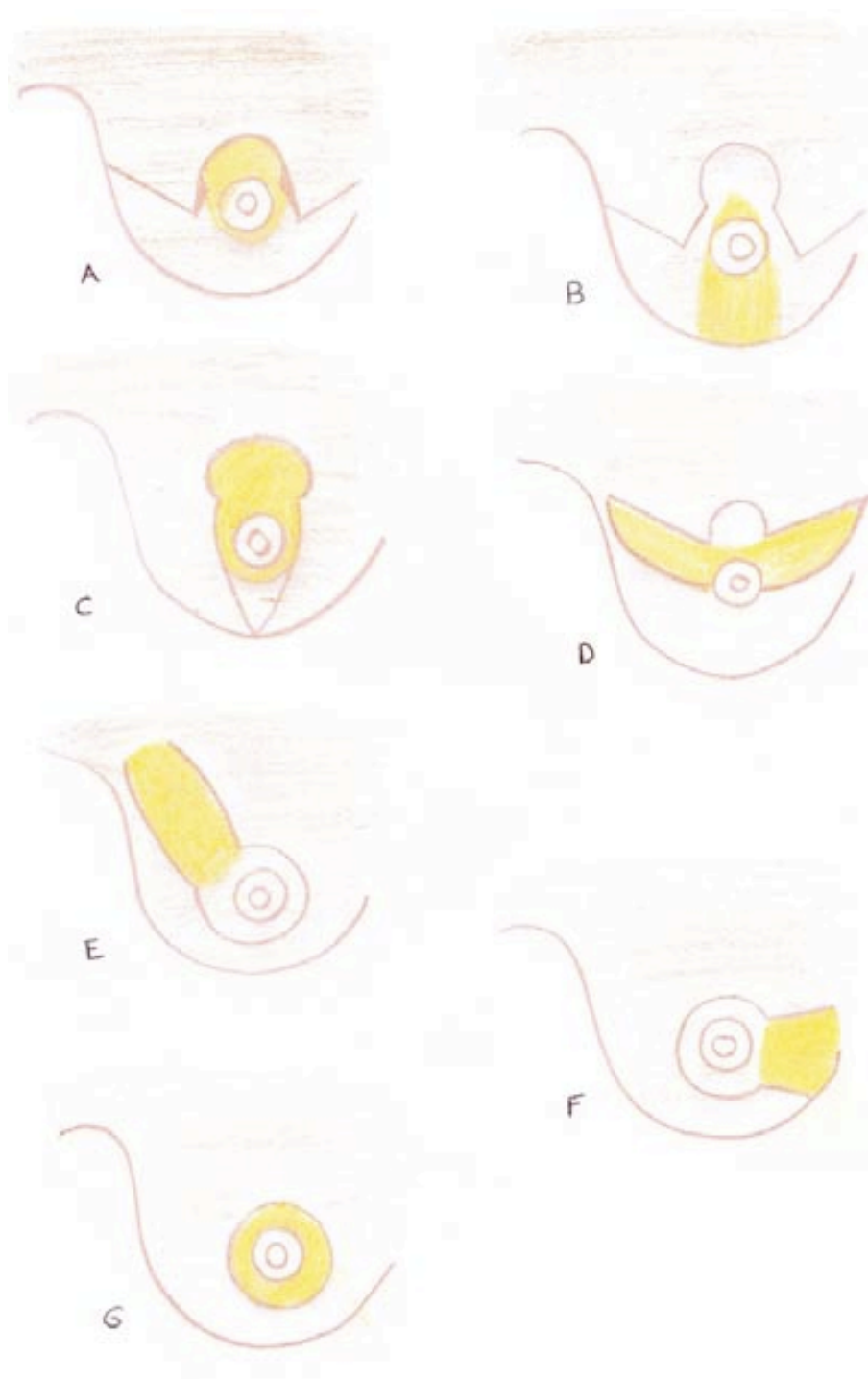


Figura 10. Técnicas Oncoplásticas. A. Mamoplastia vertical de pedículo superior con doble rama. B, Mamoplastia vertical de pedículo inferior. C. Mamoplastia vertical de pedículo superior de rama única. D. Mamoplastia horizontal. E. Mamoplastia lateral. F. Mamoplastia de rotación inferior. G. Mamoplastia circular

Estas técnicas están contraindicadas cuando no se practica cirugía conservadora de mama, es decir, cuando es necesaria una ablación mayor, tal como una mastectomía por carcinoma inflamatorio, tumor T4, multicentricidad y la presencia de microcalcificaciones extensas.

En resumen podemos decir, que las técnicas oncoplásticas de las que disponemos actualmente, realizadas por un equipo quirúrgico cualificado y entrenado, permiten incrementar la indicación de la conservación mamaria, proporcionando un adecuado control del proceso y un buen resultado estético, que aminora el impacto psicológico de la enfermedad y mejora la autoestima de la paciente. Así lo muestra el estudio publicado en el World Journal of Surgery en el 2009 (91), que tras el seguimiento de 169 pacientes a las que se les intervinieron con técnicas oncoplásticas, el 94% estaban satisfechas con su resultado estético. Sin embargo, se observó que la satisfacción disminuía cuando el porcentaje de la excisión del volumen mamario superaba el 20% respecto el volumen total. En otro estudio dirigido por Cochrane et al, aseguran que se objetivan mejores resultados estéticos cuando el volumen de mama extirpado es < 10 % del volumen total (92).

Por otro lado, según la literatura son necesarios estudios que demuestren que a largo plazo, además de asegurar buenos resultados cosméticos, no se comprometa el seguimiento oncológico al haber aplicado una técnica oncoplástica (93).

1.2.2.3. Llenado del defecto tras la tumorectomía con células adiposas “lipofilling” o con ácido hialurónico.

Lipofilling

El “Lipofilling” consiste en la aplicación de inyecciones repetidas de grasa tratada, espaciadas aproximadamente cada 3 meses. La técnica más aplicada es el “Método Coleman”, que consiste en la aspiración de grasa del abdomen o zona de la pierna interna, con aguja de 10 mL, seguido de centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos, con la intención de separar los ácidos grasos libres de los hematíes.

Además, existe una variante en investigación, la “Técnica Celulation”, en la que la mitad del aspirado se centrifuga y la otra mitad se une con proteínas, para obtener preadipocitos (stem cells) con mayor capacidad angiogénica.

Actualmente esta técnica se está empleando en cirugía plástica de la mama, con el objetivo de proporcionar aumento de volumen localizado, en las siguientes situaciones: En micromastias (Síndrome de Poland: Hipoplasia mama derecha), en asimetrías (por ejemplo en mamas tuberosas), para remodelar los defectos de la reconstrucción mamaria, para la reconstrucción postadenomastectomías subcutáneas, en reconstrucción tras mastectomías con expansor (primer tiempo quirúrgico) y prótesis con inyección de grasa (segundo tiempo quirúrgico). También se utiliza para la remodelación tras cirugías previas de aumento o reducción mamaria o pexia mamaria, para retocar los defectos tras reconstrucciones con colgajos miocutáneos y secuelas estéticas de las tumorectomías.

El “lipofilling”, no está indicado para la reconstrucción volumétrica inmediata, especialmente en las reconstrucciones con colgajos miocutáneos, está indicada la inyección de grasa para retoques estéticos en un segundo tiempo quirúrgico y para paliar los defectos de las retracciones tras las tumorectomías, tras la presencia del defecto ya organizado, que es cuando se indica la aplicación de entre 150-180 ml de grasa, generalmente requiriendo sesiones repetidas, según el defecto estético a tratar.

A parte de la mama, actualmente se han encontrado otras aplicaciones como en la lipodistrofia en pacientes con VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana) o para aumentar el volumen en determinadas zonas del cuerpo (facial, mano, zona glútea, área genital, extremidades inferiores).

En cuanto a sus limitaciones, destacaríamos que no es posible obtener grandes volúmenes mamarios, además muchas pacientes que lo solicitan son delgadas, con lo que no disponen de buenas zonas donadoras de grasa. Por esta misma razón, no está indicado para sustituir a la prótesis, de hecho sus propios autores aconsejan utilizar prótesis con intención de sustituir el volumen mamario total, pues los resultados estéticos son mejores. Tampoco se debe aplicar en mamas con radiodermatitis.

Tras su aplicación, en el seguimiento radiológico se identifican algunas dificultades, requiriendo un equipo de radiología experto en la técnica, para no confundir con patologías las imágenes radiológicas que surgen tras la aplicación del lipofilling.

En un 65% de los casos aparecen microcalcificaciones difusas, además podemos observar fibrosis, vacuolas o quistes oleosos y algún caso de necrosis grasa (que

también aparece a veces en los injertos miocutáneos). Es por ello que se aconseja en su seguimiento además de mamografía, una RMN (resonancia magnética nuclear) de control y biopsia si se requiere. Según la revisión de Petit y cols (94) no se ha detectado ningún caso de neoplasia tras la aplicación del “lipofilling”.

Según Serra y Vila-Rovira (95), la aplicación del “lipofilling” para remodelar la mama supone los siguiente beneficios: mejora la calidad de la piel atrófica y de la piel irradiada, disminuye la fibrosis, aporta volumen a la zona precisa (con la prótesis no se consigue), la grasa periprotésica consigue mejor simetria, da forma a la cola de la mama (con prótesis per se no se consigue), en el cuadrante supero interno crea el surco intermamario y puede corregir la altura del surco submamario. Además, disminuye la formación de la cápsula endurecida retráctil protésica y según las imágenes tomográficas, se consigue grasa de calidad, que incluso es capaz de aumentar el tamaño (porque abogan que es debido a stem cells, aunque no ha sido demostrado).

Un paso adelante en el lipofilling

En esta línea de reconstrucción mamaria con células adiposas, recientemente se está prestando interés a las aplicaciones potenciales de la ingeniería tisular, investigándose las posibilidades de producir tejido adiposo para restaurar el volumen mamario perdido (96).

Y como innovación y mejora, el grupo de investigación de Cervelli et al (97), presentan 15 pacientes a los que se les aplica en el contorno facial, una mezcla de plasma rico en plaquetas (0.3-0.5ml) con células adiposas obtenidas por “el método

de Coleman” (1ml), con la intención de mejorar el déficit de volumen y elasticidad de los tejidos por el envejecimiento. Tras 18 meses de seguimiento observan excelentes mejoras estéticas junto con mejoría de la autoestima de los pacientes.

Ácido Hialurónico

Aunque el ácido hialurónico estabilizado no animal (NASHA) no ha sido aprobado para su uso en aumento de senos por a Federal Drug Administration (FDA), un gran número de pacientes han sido tratados por este método en Europa, Corea del Sur y Japón.

El material se implanta mediante un procedimiento mínimamente invasivo, inyección con cánula, bajo anestesia local. Los resultados estéticos iniciales en la mayoría de los casos son satisfactorios, con aspecto natural de la mama. Como el ácido hialurónico se degrada de forma natural y gradual, requiere rellenos permanentes. El estudio de Heden et al (98), mostró un 30% a 50% en la resorción a los 12 meses. Por lo tanto, un segundo tratamiento por lo general se lleva a cabo nueve meses después del primer tratamiento. Tras 3 o 4 retoques el precio del producto es equiparable al de una prótesis.

Por otro lado, supone un reto diagnóstico para los radiólogos. De hecho, puede simular un quiste en la mamografía y la ecografía. Por lo tanto, es importante que los radiólogos se familiaricen con el espectro de las imágenes.

No están descritas complicaciones graves, sin embargo, existe una importante tasa de complicaciones menores. En particular, el 47% de los pacientes les aparecen tumoraciones múltiples tras la aplicación del producto, que desaparecen por

completo dentro de los 30 días de tratamiento en el 92% de los casos. En caso contrario puede retirarse con aguja y aspiración directa (99).

1.2.2.4. Colgajo de Omento para tumores inferiomediales de la mama.

El grupo de Zaha et al. (100) del Hospital de Nakagima (Okinawa-Japón), publicaron en marzo del 2010, una nueva opción reconstructiva para los tumores inferomediales de la mama. Presentaron su experiencia con 24 pacientes, con un periodo medio de seguimiento de 35 meses, a las que se les habían practicado tumorectomías de >20% del volumen total (3.2 cm de tamaño medio) mediante incisiones a nivel de la línea submamaria y en la misma cirugía, por laparoscopia, se obtenía un flap de omento que se implantaba en la zona de resección tumoral. Según manifiestan, los resultados estéticos son satisfactorios, con sólo 1 caso de pérdida de volumen por inadecuado volumen del flap implantado, sin observar recurrencias locales ni a distancia. Consideran que podría tratarse de una técnica de reconstrucción inmediata viable para tumores en esta localización de la mama.

1.2.2.5. Reconstrucción parcial de la mama con colgajos miocutáneos

Ya en 1994 el grupo inglés dirigido por Kat CC et al, recogen una serie de 30 casos de tumores de mama en cuadrantes laterales superiores e inferiores, a los que se le realiza reconstrucción inmediata del defecto con colgajo musculocutáneo del dorsal ancho con buenos resultados (101). Recientemente, otros grupos españoles han publicado sus experiencias. Entre ellos, el grupo del Hospital Universitario de Valdecilla (Cantabria), que presenta 28 casos a los que se les practicó cuadrantectomía, con un resultado medio cosmético de 6.92 sobre 10 y el equipo dirigido por J.Muñoz del Hospital de Bellvitge (Barcelona), que en diciembre del 2010 presentaron en los medios de comunicación los 3 primeros casos con resultados satisfactorios, de reconstrucción parcial de mama utilizando el músculo dorsal ancho por vía endoscópica (102).

Por otro lado, el grupo dirigido por Manaswi et al, del Hospital de Bombai, presentan en Julio del 2010, una nueva técnica de reconstrucción inmediata tras las tumorectomías de los cuadrantes superiores de la mama, basada en colgajos de músculo pectoral mayor y menor, que vascularizados por el pedículo tóraco-acromial, se deslizan hasta cubrir el defecto mamario. Presentan una serie de 10 casos con 9 meses de seguimiento con buenos resultados cosméticos en 9 pacientes. El tamaño de los tumores era entre 2 y 4 cm, no describen ningún caso de necrosis del colgajo y sólo una infección de la herida (103).

1.3 PLAQUETAS Y PRP (Plasma Rico en Plaquetas)

1.3.1 Las Plaquetas. ¿Qué son?. Fases de la hemostasia y de la reparación tisular

Historia de su descubrimiento

Brewer en 1882, fue quien marcó la historia del descubrimiento de las plaquetas(104), sin embargo los eritrocitos, ya eran conocidos desde van Leeuwenhoek, y fue el anatomista alemán Max Schultze (1825-1874) quien primero publicó una descripción de las plaquetas, en su recién fundada publicación Archiv für mikroskopische Anatomie (105). Él describió "esférulas", mucho más pequeñas que los eritrocitos, que ocasionalmente se agrupaban y participaban en colecciones fibrina, recomendando estudios adicionales sobre estos hallazgos.

Giulio Bizzozero (1846-1901), a partir del estudio microscópico de las células sanguíneas en la "circulación in vivo" de anfibios, aportó a los hallazgos de Schultze, que las plaquetas se agrupaban en las zonas de lesión vascular, un proceso que precedía a la formación de un coágulo. Esta observación confirmó el papel de las plaquetas en la hemostasia (106).

¿Qué son las plaquetas?

Las plaquetas, o trombocitos (del griego θρόμβος — «coágulo» y κύτος — «célula»), son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro. Son derivadas de la fragmentación citoplasmática de sus células precursoras, los megacariocitos, que producen entre 5.000 y 10.000 plaquetas. Este proceso es llamado trombopoyesis y tiene lugar en la médula ósea, regulado por la trombopoyetina, una hormona producida en el hígado y los riñones. En un adulto

sano, se producen alrededor de 1×10^{11} plaquetas de media cada día. El rango fisiológico es de $150-400 \times 10^9$ /litro, con una vida media de entre 7 a 10 días.

Las plaquetas son destruidas por fagocitosis en el bazo y por las células de Kupffer en el hígado. Una reserva de plaquetas se almacena en el bazo, siendo liberadas cuando se requieren, por medio de contracción esplénica mediada por el sistema nervioso simpático.

Las plaquetas van a tener un papel fundamental en la hemostasia, además de ser una fuente natural de factores de crecimiento y citoquinas, que van a participar en las funciones no hemostáticas.

¿Qué entendemos por hemostasia y función tienen las plaquetas?

Cuando una lesión afecta la integridad de las paredes de los vasos sanguíneos, se ponen en marcha una serie de mecanismos que tienden a limitar la pérdida de sangre.

A este conjunto de mecanismo es lo que llamamos la hemostasia y comprende varias fases:

1. Vasoconstricción vascular refleja
2. Hemostasia primaria (adhesión, activación y agregación de las plaquetas)
3. Hemostasia secundaria o coagulación.
4. Fibrinólisis.

1. Vasoconstricción refleja:

Es una respuesta transitoria inmediata (producida por el sistema nervioso simpático) a un daño del vaso sanguíneo, desencadenando un espasmo vascular que

disminuye el diámetro del vaso y retrasa la hemorragia. Así mismo, la vasoconstricción favorece la aglutinación de las células sanguíneas, acercándolas a la zona de la lesión, de manera que se facilitan las interacciones entre las plaquetas y el subendotelio.

2. Hemostasia primaria:

Va a comprender todo el proceso de activación, adhesión y agregación plaquetaria que se trata en detalle el siguiente apartado: ¿ Cómo se activan las plaquetas? (página99)

3.La hemostasia secundaria o Coagulación:

Es un proceso enzimático por el cual el fibrinógeno soluble, por medio de la activación de la cascada de la coagulación mediada por los factores de coagulación, se convierte en fibrina insoluble, capaz de polimerizar y entrecruzarse junto con las plaquetas para formar un trombo estable.

Fibrinolisis

Es el proceso que produce la desintegración de la fibrina, componente mayoritario del coágulo, que es catalizada por la plasmina (proteasa). La plasmina se genera a partir del plasminógeno, un precursor inactivo, que se activa tanto por la acción de factores intrínsecos (propios de la cascada de coagulación), como extrínsecos, el más importante de los cuales es el "activador tisular del plasminógeno" (t-PA), producido por el endotelio vascular

Una vez que el coágulo se ha establecido, se inicia la reparación de los tejidos afectados con el proceso de cicatrización. Para ello, el coágulo es colonizado por células que formarán nuevos tejidos y en el proceso irá siendo degradado (107).

¿CÓMO SE ACTIVAN LAS PLAQUETAS?

Las plaquetas se activan fisiológicamente por efecto de la exposición al endotelio vascular en caso de hemorragia, originando el tapón plaquetar hemostático, pasando de su forma silente a la forma activada. La forma activada desencadena una secuencia de cambios a nivel citoesquelético que produce la exocitosis de los gránulos, repletos de proteínas preformadas que van a tener funciones paracrinas a nivel local con efecto de reparación tisular.

Para poder llevar a cabo esta función final deben pasar por varios procesos de activación, las plaquetas deben adherirse, agregarse y finalmente se degranulan, que es lo que conocemos como hemostasia primaria.

Adhesión y Agregación plaquetaria

El proceso de adhesión comprende el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos en las estructuras de la pared lesionada (108,109). Entre las proteínas adhesivas de la matriz se incluyen el colágeno, la fibronectina, el factor de von Willebrand, la laminina, la vitronectina y la tromboespadina. Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero en áreas de disrupción endotelial sí lo hacen a varios componentes del tejido conectivo

subendotelial (110). En los segundos siguientes a la lesión, las plaquetas se adhieren a las fibrillas de colágena del subendotelio vascular a través de un receptor del colágeno específico para las plaquetas y presente en su estructura terciaria. Dicho receptor es la glicoproteína Ia/IIa. Esta interacción está estabilizada por el factor von Willebrand (vW), una glicoproteína adhesiva que permite a las plaquetas permanecer unidas a la pared del vaso a pesar de las elevadas fuerzas tangenciales que se generan en el interior de la luz vascular como consecuencia de altas velocidades de cizalladura. El factor de von Willebrand realiza esta función formando un enlace entre un receptor plaquetario situado en la glicoproteína Ib/IX y las fibrillas de colágena subendoteliales.

Por otro lado, el receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa (fundamental para la agregación plaquetaria mediante puentes de fibrinógeno), también participa en la adhesión plaquetaria, sobre todo en condiciones de alta velocidad de cizalladura local, ligándose al factor vW. Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y plaquetas adicionales aportadas por el flujo sanguíneo se unen, primero a la placa de plaquetas adheridas y, eventualmente, una a otra formando las masas de agregados plaquetarios, el trombo hemostático (111).

Activación plaquetaria y Secreción de los gránulos

Del mismo modo que ocurre en otras células, la activación y secreción plaquetaria están reguladas por cambios a nivel de nucleótidos cíclicos, por el flujo de entrada de calcio, por la hidrólisis de los fosfolípidos y por la fosforilación de proteínas intracelulares críticas.

Entre los agonistas para las plaquetas que se han estudiado in vitro, los que tienen mayor relevancia fisiológica parecen ser la trombina, el ADP, la adrenalina, el colágeno, y el ácido araquidónico. Existen receptores específicos en la superficie de la plaqueta para cada uno de estos agonistas y dichos receptores están enlazados a estructuras intracelulares, cuya alteración por los complejos receptor-agonista, conduce a cambios intracelulares que caracterizan a la plaqueta activada (112). Un mecanismo común a varios de los agonistas es una elevación en la concentración plasmática de calcio ionizado.

La unión de los agonistas mencionados a los receptores de la superficie de las plaquetas, activa dos enzimas de la membrana: la fosfolipasa C y la fosfolipasa A2. Existen básicamente 3 vías metabólicas de activación de las plaquetas (113):

1. La primera vía metabólica de va a depender del tromboxano A2 (TxA2). La activación de la fosfolipasa A2 conlleva a la liberación de ácido araquidónico libre que se convierte por medio de la ciclooxygenasa en endoperóxidos de prostaglandinas, para formar por último el potente agregante plaquetario TxA2, así como prostaglandinas estables como la PGD2 que también inhibe la agregación plaquetaria. El TxA2 tiene actividad ionofórica, facilitando el transporte de calcio a través de las membranas intercelulares, con redistribución del calcio hacia el citoplasma (114) promoviendo cambios en la estructura de la glicoproteína IIb/IIIa, que llevan a la exposición de lugares de unión al fibrinógeno previamente ocultos (115). Además, no sólo es un potente agregante plaquetario, sino que también induce vasoconstricción. La activación de la fosfolipasa C produce la hidrólisis del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4.5 bifosfato (PIP2), liberando diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP3). El IP3 interviene en el movimiento de calcio dentro del citosol plaquetario y estimula la

fosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Esta última interactúa con la actina para facilitar el movimiento de los gránulos y el cambio de forma de las plaquetas. El DAG activa la protein-quinasa C que, a su vez, fosforila una proteína que pudiera servir para regular la secreción de los gránulos plaquetarios. Existe, finalmente, un mecanismo equilibrado que controla la velocidad y la extensión de la activación plaquetaria. El TxA₂ aumenta la actividad de la fosfolipasa C, que estimula la activación y la secreción plaquetaria. En cambio, la prostaciclina PGI₂, un producto del ácido araquidónico de las células endoteliales, inhibe la activación de las plaquetas mediante la elevación de los niveles intraplaquetarios de AMP cíclico que reduce la movilización de calcio.

2. La segunda vía metabólica de la activación plaquetaria, depende del ADP y la serotonina (liberados de los gránulos densos). Estos compuestos actúan como potentes inductores de la agregación plaquetaria al promover lugares de unión plaquetarios (glicoproteína IIb/IIIa) para el fibrinógeno y factor de vW, paso esencial en el proceso de la agregación, como ya se ha mencionado.
3. La tercera vía metabólica de la activación plaquetaria, está mediada por la colágena y la trombina, las cuales pueden directamente estimular la liberación de factor de activación plaquetaria, favoreciendo la interacción de fibrinógeno y factor von Willebrand con el receptor glicoproteína IIb/IIIa. Durante la ruptura de una placa aterosclerótica, la trombina y el colágeno expuesto pueden ser más importantes en promover agregación plaquetaria que las bajas concentraciones fisiológicas de ADP y TxA₂. Esto puede explicar parcialmente por qué ocurre trombosis incluso en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios.

El resultado de todos estos mecanismos de activación tiene tres efectos principales (116):

1. La secreción del contenido de los gránulos intracelulares de la plaqueta(En presencia de niveles altos de calcio citoplasmático, esta la centralización de los gránulos lleva a la fusión de las membranas granulares con las membranas de los canalículos intracelulares y a la secreción externa del contenido de los gránulos).
2. La exposición de receptores de superficie para las proteínas plasmáticas (particularmente fibrinógeno y factor de vW).
3. La alteración de la estructura lipídica de la membrana plaquetaria, que induce la aceleración de la coagulación plasmática.

Tras la activación, las plaquetas secretan al plasma su contenido de los gránulos que son: los lisomas, los gránulos densos y los gránulos alfa, que son los que tiene mayor contenido.

- De los lisosomas se liberan hidrolasas ácidas, una enzima desdobladora de la heparina y proteasas (cathepsinas, elastasas, fosfatasas y glicosidasas), todas ellas responsables de la degradación de la matriz celular y proteica.

- De los gránulos densos se libera calcio, serotonina,adenosín difosfato (ADP), adenosintrifosfato (ATP) y polifosfatos inorgánicos.

El calcio es el regulador central de la regeneración de las heridas y es esencial para la formación de fibrina. La serotonina no sólo actua como mediadora de la vasoconstricción y permeabilidad capilar, sino que también juega un papel importante en la regeneración, como se ha observado tras las hepatectomías en estudios experimentales con ratones (117). El ADP es un esencial co-factor de la

agregación plaquetar actuando a través de los receptores Gq-coupled P2Y1 y Gi-coupled P2Y12 y es esencial en la hemostasia primaria (118). El ATP por otro lado, actúa a través del receptor P2X y es a la vez esencial para la agregación plaquetar e inducción del colágeno. Además es potenciador de la respuesta de disminuir la trombina mediada por la epinefrina (119). Los polifosfatos, recientemente se ha reconocido que regulan la coagulación y la fibrinólisis a través del factor XII (Hageman factor) (120).

- De los gránulos alfa se libera fibrinógeno, factor de vW, kininógeno de alto peso molecular, fibronectina, alfa1-antitripsina, beta-tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factores de crecimientos, entre otras moléculas que se muestran en la Tabla 3 (121).

GRUPO	NOMBRES	FUNCIONES
Proteínas adhesivas	FVW (Factor Von Willebrand) + Pro-péptidos Fibrinógeno Fibronectina Vitronectina Tromboespondina-1(TSP-1) Laminina-8, α 5-laminina	<ul style="list-style-type: none"> •Interacciones celulares •Hemostasia y formadores de cóagulo •Constituyentes de la matriz extracelular •Además: El fibrinógeno puede actuar como mitogen y la fibronectina potencia la acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (122).

<p>Factores de la coagulación y sus inhibidores</p>	<p>Factor V/Va Factor XI Multimerin Proteína S Kininogeno de alto peso molecular Proteasa Nexina-1y 2 Pathway inhibitor (TFPI) Proteína C inhibidora</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Producción de trombina y del coágulo •Proliferación celular
<p>Factores fibrinolíticos y sus inhibidores</p>	<p>Plasminógeno PAI-1(Inhibidores de los activadores del plasminógeno) u-PA (activadores del plasminógeno) α2-antiplasmina Glicoproteína rica en histidina TAFI (Inhibidor de la trombina-activable fibrinolisis) α2-macroglobulina</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Productores de plasmina y moduladores vasculares
<p>Proteasas y antiproteasas</p>	<p>MMP-1,-2,-4,-9 (metaloproteinasas) ADAMTS 13, 10, 17 (desitegrina con metaloproteinasa y trombospina) TIMPS1-4(inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1) Inhibidores plaquetares de FIX Inhibidor de C1 α1-antitripsina</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Angiogénesis •Moduladores vasculares •Reguladores de la coagulación •Regulación del carácter celular

<p>Factores de crecimiento y mitogénicos</p>	<p>PDGF A,B y C (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas)</p> <p>EGF (Factor de crecimiento epidérmico)</p> <p>VEGF A y C (Factor de crecimiento endotelial vascular)</p> <p>HGF (Factor de crecimiento hepático)</p> <p>bFGF(FGF-2) (Factor de crecimiento básico de fibroblasto)</p> <p>BMP-2,4,4(Proteina morfogenética básica)</p> <p>CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo)</p> <p>SCUBE(signal peptide-CUB(complement C1r/C1s, VEGF y BMP1)</p> <p>IGFBP3 (Factor de crecimiento Insulina Like)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Quimiotaxis •Proliferación y diferenciación celular •Angiogenesis
---	--	--

<p>Kinocidinas, citoquinas y otras</p>	<p>TGF-β1 y β2 (Factor de crecimiento transformante)</p> <p>TSP-1 (Thrombospondin-1)</p> <p>IL-1 (interleuquina)</p> <p>RANTES (CCL5)(Regulated Upon activation, normal T cell expressed, and secreted/chemokine)</p> <p>IL-8</p> <p>MIP - 2 (CXCL2) (Proteínas inflamatorias de macrófagos)</p> <p>MIP-1α(CCL3)</p> <p>LIX(CXCL6)(quimioatrayentes de linfocitos)</p> <p>GRO-α(CXCL1)</p> <p>ENA-78 (CXCL5)</p> <p>SDF-1α (CXCL12)</p> <p>MCP-1(CCL2)(quimioatrayentes de monocitos)</p> <p>MCP-3 (CCL7)</p> <p>PF4 (CXCL4) (Factor plaquetar)</p> <p>PBP (Proteína básica pro-plaqueta)</p> <p>β-TG (Tromboglobulina)</p> <p>NAP-2(Proteína activadora de neutrófilo)</p> <p>Péptido activador de tejido conectivo III T (CXCL7)</p> <p>Quimiocina reguladora y activadora del Timo (TARC, CCL17)</p> <p>Angioproteína-1</p> <p>High mobility group box 1 (HMGB1)</p> <p>IL-6sR</p> <p>Endostatina</p> <p>Osteonectina</p> <p>Bone sialoprotein</p> <p>Dickkopf-1</p> <p>Osteoprotegerin</p>	<p>•Regulación de la angiogénesis, quimiotaxis, moduladores vasculares, interacciones celulares y de la formación ósea.</p> <p>•Globalmente las quimiocinas reclutan a las células hematopoyéticas hacia la pared del vaso participando de la reparación de éste y de la regeneración tras la lesión vascular.</p> <p>Además:</p> <p>•La PF4 es la más abundante y tiene acción de quimiotaxis de neutrófilos y monocitos. Tiene actividad inmunomoduladora y está implicada en varios estados patológicos incluidos el shock séptico (123).</p> <p>•PBP es un precursor que activa a NAP-2, un potente quimioatrayente de neutrófilos, implicado también en la reparación celular y lesión vascular (124).</p>
---	--	---

Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas y Kinocidinas	•Propiedades bactericidas y fungicidas.
Glicoproteínas de membrana	<p>αIIβ3 αvβ3 GPIb PECAM-1 La mayoría de los constituyentes de membrana P-Selectina TLT-1 (TREM (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells) like transcript-1) Semaforin 4D CD40L CD63 TNF-ligado inductor de la apoptosis (TRAIL) FasL Furin GLUT3 Cellubrevin SANP23 Syntaxina-2 Clathrin</p>	<p>•Agregación y adhesión plaquetaria. •Endocitosis y secreción de proteínas. •Reacción inflamatoria. •Generación de Trombina. •Interacción plaquetas-vasos. •Interacción plaquetas-leucocitos.</p> <p>Además: •αIIβ3: hace de ligando de las plaquetas con otras células formando parte de las interacciones inflamatorias e inmunitarias (125). •P-selectina: hace de mediador de las interacciones entre las plaquetas activadas, los leucocitos, las células inmunes y las células endoteliales (126).</p>
Otras	<p>Condroitin 4 sulfato Albúmina Inmunoglobulinas G y M Precursor de proteína βAmyloide Complemento Factor H Lipasa dependiente de sal biliar (BSDL) Semaforina 3A PrP</p>	•Varias

Tabla 3. Contenido de los Gránulos alfa de las plaquetas y sus funciones. Adpatado del artículo: Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. Thromb Haemost.2011 Mya: 105 Suppl1:513-3 (121)

¿CÓMO LAS PLAQUETAS EJERCEN LA FUNCIÓN DE REPARACIÓN TISULAR?

Entre las moléculas previamente mencionadas secretadas por los gránulos de las plaquetas, se encuentran factores de señalización paracrina, como el ADP, la serotonina y el Tromboxano A₂.

La señalización paracrina es la que se produce fisiológicamente en los procesos hemostáticos y de inflamación local, entre células que se encuentran relativamente cerca, es decir, sin requerir sinapsis, constituyendo un medio de comunicación local. A nivel bioquímico intervienen diferentes mediadores peptídicos como son citoquinas, factores de crecimiento, neurotrofinas o derivados del ácido araquidónico como las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos, así como la histamina y otros aminoácidos.

Todas estas señalizaciones tienen un efecto global de reparación tisular, plasmada en tres fases principales que incluyen: la fase de los procesos de hemostasia e inflamación local (primeras 72 horas), de proliferación celular (del 4º al 7º día) y de remodelación celular (más allá del 7º día, hasta el 14º día).

La fase de inflamación local y hemostasia, entre el primer y el tercer día, está marcada por la consolidación del tapón plaquetar, donde, además de sellarse los vasos, entran en acción los mensajeros proinflamatorios locales, que tienen efectos inmunomoduladores sobre el foco inflamatorio. El gradiente de señalización paracrina atrae por quimiotaxis primero los neutrófilos, y después macrófagos y linfocitos. Esta atracción conlleva a su vez, la entrada en acción de estas células, que responden a procesos de opsonización bacteriana, inhibiendo posibles

proliferaciones bacterianas en el foco inflamatorio local por acción bactericida. El efecto inmunomodulador también se traduce en un efecto antineoplásico, a través del efecto citotóxico directo que tienen los linfocitos citotóxicos y NK activados.

La fase proliferativa se inicia en un microambiente celular muy rico en plaquetas, a partir del 4º día, en la que hay secreción de colágeno y proteoglicanos, los cuales favorecen la migración de los fibroblastos al foco de inflamación local.

La fase remodelativa cobra protagonismo a partir del 7º día, en un microambiente celular muy rico en fibroblastos, donde el efecto paracrino se traduce en términos de angiogénesis, secreción y reabsorción de colágeno, mediada por la secreción de colagenasa y factores de transformación por parte de los macrófagos locales reclutados por quimiotaxis. La angiogénesis favorece la aparición de capilares que aportaran nutrientes y oxígeno al área local en reparación, asegurándose la viabilidad, mientras que la remodelación del colágeno aporta poder de resistencia a la herida, y modula la morfología final, recuperando posibles defectos del tejido (127).

1.3.2. Moléculas específicas de las plaquetas (P-selectina, CD40L, TF (Tissue Factor), MMP (Metaloproteinasas de matriz)

P-selectina

La P-selectina es quizás la más citada de las moléculas biológicamente activas que aparecen en la superficie de las plaquetas después de la activación y secreción de los gránulos (128). El nivel en sangre de la P-selectina soluble (sP-selectina) representa una medida de la activación de plaquetas (129). Localizadas específicamente en las membranas de los gránulos α - y cuerpos densos de las plaquetas en reposo, constan de un dominio lectina con un N-terminal glicosilado, seguido por un factor de crecimiento epidérmico, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática corta. Los dominios de lectina y el factor de crecimiento median la unión a PSGL-1 en los leucocitos, una interacción crucial para que los leucocitos rueden sobre la superficie del vaso lesionado. Además, promueven la producción de micropartículas derivadas de los leucocitos, la activación de los leucocitos β 2 integrinas y el depósito de los leucocitos sobre el fibrinógeno.

La P-selectina juega un papel clave en la inflamación y en las enfermedades inflamatorias, por ejemplo, la deficiencia de P-selectina protege contra la aterosclerosis (130). En un modelo de experimentación animal con ratones modificados genéticamente con elevación de sP-selectina en plasma presentaron las siguientes anomalías:

1. Mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.
2. Un comportamiento social más agresiva.
3. Mayores infartos en un modelo de carrera y

4. Aumento de lesiones de ateroma en un apoE-/- genéticos.

Elevados niveles de sP-selectina se asociaron con un fenotipo pro-coagulante que facilita la generación de fibrina (131) y con un aumento de LDL en plasma en los sujetos hipercolesterolémicos (132).

Los resultados obtenidos de los ratones con niveles elevados en plasma de sP-selectina, imitaban a los obtenidos en ratones pro-coagulantes (Factor V Leiden) dando lugar a un aumento de los fenómenos trombóticos. Por lo tanto, sPselectin se une a otros factores de riesgo para la aterosclerosis, tales como la homocisteína y la deficiencia de apoE, alterando también la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, exacerbando el derrame cerebral (133).

CD40L

El ligando CD40 (CD40L, CD154), es una glicoproteína de membrana intrínseca de 33kDa, miembro de la superfamilia de ligandos TNF. Es un modulador de la inmunidad humoral y celular, además de ser pro-inflamatorio, proporciona un vínculo entre el sistema inmune, la aterosclerosis y la trombosis . A pesar de que los CD4 + T son células abundantes, los megacariocitos sintetizan CD40L y las plaquetas las transportan en la sangre (134). Al igual que la P-selectina, la mayor parte de CD40L aparece localizada en las membranas de los gránulos. En la activación de plaquetas, se translocan a la superficie de las plaquetas donde se liberan por acción de las metaloproteinasas, jugando un papel primordial la MMP-2, que actúa mediante la asociación con $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. El resultado, es la liberación de la mayor parte del dominio extracelular en el plasma como sCD40L. Tanto en la membrana como libre sCD40L, median sus efectos al unirse a un receptor afín CD40, cuya expresión está muy extendida e incluye las células B, neutrófilos, monocitos, macrófagos, las plaquetas,

las células dendríticas, células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y células musculares lisas.

La expresión de CD40 en sí, es modulada por una variedad de mediadores solubles (IL-3, IL-4) y las citoquinas inflamatorias como el interferón- γ , TNF- α e IL-1. La unión de CD40 (o sCD40L) con su ligando, pone en marcha una cascada de eventos que resultan en la producción de citoquinas, la proliferación celular, la adhesión celular y la muerte celular programada (135).

El papel de CD40L en la aterogénesis y trombosis está empezando a ser comprendido. La interacción de CD40L con su receptor afín CD40 en las células endoteliales vasculares, conduce a la regulación de las moléculas de adhesión (por ejemplo, E-selectina, molécula de adhesión celular vascular1 [VCAM-1], moléculas de adhesión celular-1 [ICAM-1]) y la liberación de quimiocinas pro-inflamatorias (por ejemplo, IL-6, IL-8, MCP-1 [proteína quimiotáctica de monocitos-1]). Los cambios producidos, favorecen el reclutamiento de monocitos y neutrófilos a la placa de ateroma en desarrollo y a la re-organización de la matriz. Por el contrario, la expresión de trombosmodulina se reduce para facilitar la generación de trombina y la producción de los péptidos vasoactivos por las células endoteliales también se ve reducida. Los macrófagos son estimulados por CD40 para liberar muchas moléculas inflamatorias, mientras que las recién llegadas células musculares lisas y fibroblastos, contribuyen a la evolución de la lesión aterosclerótica y, finalmente, a la inestabilidad de la placa (136).

A través de la posesión de una secuencia RGD, CD40L puede unirse a α IIb β 3 y mejorar la activación de las plaquetas y estabilizar los trombos. La exposición en la superficie de las plaquetas de CD40L dentro de un trombo, promueve la degradación de la matriz por las células endoteliales. Esto implica el aumento de la expresión de

un tipo de uroquinasas con actividad proteolítica inducida a través de MMP-2 y MMP-9 (137).

En paralelo, la interacción de CD40L con las células endoteliales puede resultar en una disminución de la síntesis de óxido nítrico y aumentar el estrés oxidativo. Así mismo, CD40L también puede influir directamente en las células vasculares, por ejemplo, sCD40L induce la migración y proliferación de la musculatura lisa de las arterias coronarias, efectos bloqueado por los anticuerpos contra la MMP-9 (138).

En resumen, los altos niveles circulantes de sCD40L son predictivos de mayor riesgo de accidente cerebrovascular y síndromes coronarios agudos en pacientes con hipercolesterolemia y diabetes. En un ejemplo concreto, un estudio afirmó que fue un predictor de accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio, en pacientes con fibrilación auricular. La fibrilación auricular se ha relacionado con el estado redox, inflamación y la isquemia. La activación de las plaquetas en curso se cree que pueden ser responsables de la liberación sCD40L (139).

Por otro lado, los niveles altos plasmáticos de CD40L se han asociado con la inflamación y el aumento de coagulabilidad en muchas otras situaciones, como en la cirugía ortopédica de la rodilla y en la artroplastia total de cadera, donde existe un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso después de la cirugía (140).

También se observan niveles incrementados en plasma de sCD40L en los pacientes con el Síndrome IPEX (Disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al cromosoma X), una enfermedad ligada al cromosoma X y con frecuencia mortal, debida a mutaciones en la proteína forkhead 3 (Foxp3). El IPEX se relacionada con trombocitopenia inadecuada y el sangrado en el 50% de los casos. Una de las posibilidades, es que los mensajes de retroalimentación proporcionada por los altos

niveles de las proteínas secretadas de los gránulos α (tales como PF4 (factor plaquetar) o CD40L) inhiben el desarrollo de megacariocitos. Estos niveles altos, podrían desempeñar un papel en la severa dermatitis atópica que afecta a los pacientes del síndrome IPEX (141). Del mismo modo, en el Síndrome metabólico también se observan elevados los niveles de sCD40L, acompañados por una concentración plasmática inferior de la proteína hormonal, la adiponectina. De hecho, la adiponectina se ha descrito que tiene un papel anti-inflamatorio a través de la modulación del sistema de CD40/CD40L. Los niveles elevados de sCD40L fueron confirmados posteriormente por 312 pacientes con Síndrome metabólico, que también tenían alta la proteína C-reactiva. Ésto explicaría, la respuesta inflamatoria sistémica que caracteriza al Síndrome metabólico (142).

Tissue Factor (TF)

TF es el iniciador clave la inflamación inducida por la generación de trombina. Es una glicoproteína transmembrana de 45 kDa, que se expresa constitutivamente en los tejidos que sólo entran en contacto con la sangre, después de la interrupción de la integridad del vaso sanguíneo. Tras la exposición a la sangre, principalmente TF se une a FVIIa (factor de coagulación) y el complejo TF-VIIa cataliza la conversión de FX a FXa conduciendo a la generación de trombina.

Las plaquetas activadas al exponer la P-Selectina, proporcionar una superficie adecuada catalítica y aceleran la generación de la trombina. Las plaquetas que expresan P-Selectina, son llamadas “plaquetas recubiertas” y tienen altos niveles de proteínas de superficie incluidas factor V, fibrinógeno, la fibronectina y FvW (Factor Von Willebrand) (143).

TF junto con factor VIIa puede estimular directamente las células de la sangre (células mononucleares y plaquetas) y células vasculares (células endoteliales, células de musculatura lisa, fibroblastos) al unirse a siete receptores transmembrana de la familia PAR (receptor activado por proteasa). Estos Receptores PAR están acoplados a proteína G y su estimulación puede conducir a la producción de citocinas y factores de crecimiento, así como radicales de oxígeno y moléculas de adhesión celular.

Las plaquetas pueden participar en la difusión de TF facilitando la liberación de TF de las microvesículas de otras células (monocitos, por ejemplo) inducida por la P-selectina y CD40L (144). Algo más polémico, es la posibilidad de que las plaquetas pudieran sintetizar el TF directamente a través de la posesión de un spliceosoma.

El TF secretado por los monocitos, se fusiona con las plaquetas activadas para proporcionar en la membrana una superficie que soporta a la coagulación. En un doble sentido, la expresión de TF y citocinas por los monocitos, se ve notablemente estimulado por la presencia de plaquetas activadas y granulocitos.

Un enigma por resolver, es la presencia en las plaquetas del factor tisular inhibidor-1 (TFPI-1), el principal inhibidor natural de los complejos TF / FVIIa; TFPI-1 es sintetizado por los megacariocitos, almacenado en plaquetas y se expresa en la superficie de plaquetas activadas. Se libera de las plaquetas activadas tanto en micropartículas como en una forma soluble (145).

El bloqueo completo de la actividad TF, interrumpe la reacción inflamatoria inducida por la generación de trombina en los modelos experimentales de endotoxemia y bacteriemia (146).

Metaloproteinasas de Matriz (MMPs) y sus inhibidores

Las plaquetas son una rica fuente de MMPs, que tienen un papel clave en el desarrollo embrionario, la migración celular, la cicatrización de las heridas, y la remodelación de tejidos, así como en los procesos patológicos como el desarrollo del tumor y la aterosclerosis. También puede mediar la movilización de las células madre hematopoyéticas.

Además, las MMPs contribuyen en la liberación de fragmentos biológicamente activos de las proteínas de membrana y modifican las citocinas y quimiocinas, actuando como finos reguladores de la inflamación aguda y crónica y los procesos isquémicos (147).

Su inactivación implica TIMPs (Tissue Inhibitors Metaloproteinasas) y α 2-macroglobulina, abundantemente presentes en los fluidos corporales. TIMP-4 ha sido identificado como el principal inhibidor de plaquetas de las MMPs, se libera con la activación plaquetaria y tiene un papel regulador en la agregación plaquetar. TIMP-1 y TIMP-2 estimulan la proliferación de los fibroblastos de la médula ósea y junto con PDGF y TGF- β 1, se especula que tienen un papel en el desarrollo de fibrosis de médula ósea.

Las MMPs son divididas en subclases basadas en su estructura y en su especificidad de sustrato (colagenasas, gelatinasas, estromelinas y de la membrana MMPs tipo). La MMP-2 y MMP-9 fueron las primeras en ser identificadas en las plaquetas y se unen al colágeno desnaturalizado (gelatina), laminina, y al colágeno tipo VI, el principal constituyente de las membranas basales, regulando la migración de células musculares lisas y la migración de células formadoras de colágeno de la matriz (148).

La mayor parte de las MMP se almacenan en los α -gránulo de las plaquetas.

Además las MMP comparten una secuencia de unión a zinc con los enzimas ADAMS y ADAMTS (desitegrina con metaloproteinasa y trombospina), también secretadas por las plaquetas. Entre ellas, las más relevantes son ADAM10, ADAM17, ADAMTS13 (149).

Cómo las enzimas encuentran sus sustratos en la superficie de las plaquetas sigue siendo un enigma. La relación entre las proteínas MMP y sus niveles de actividad es un factor importante en la inflamación. Muchos estímulos pueden aumentar la expresión de los genes MMP en diversos tipos de células, ésto incluye TGF- β 1, la interleucina-1 β y TNF- α . Un ejemplo concreto es la regulación de la actividad de MMP en las hMSCs (human smooth muscle cells) mediada por citoquinas inflamatorias procedentes de las plaquetas o de otras células, lo que facilita su migración a las áreas de daño tisular y la inflamación. Una nueva proteína capaz de estimular la migración HMSC es Wnt3a que también es secretada por las plaquetas (150).

Una vez más, nos encontramos ante el enigma de que las plaquetas almacenan y liberan a la vez las MMP y sus inhibidores, los TIMPs, tienen afinidades por las MMPs y, en general, tienen especificidad amplia. A nivel global, el papel de las MMPs en la inflamación va a depender del equilibrio de la actividad entre MMPs y TIMPs (151).

1.3.3. Cicatrización, angiogénesis y osteogénesis. Influencia de las plaquetas

Cicatrización y la angiogénesis

Las plaquetas activadas liberan muchas proteínas que favorecen la cicatrización de las heridas y la promoción de la angiogénesis. Entre éstas hallamos, PDGF A, B y C, IGF-1, VEGF, PDGF, FGF el factor de crecimiento del tejido conectivo (FCTC), así como una multitud de quimioquinas y citoquinas. Otros mediadores pro-angiogénicos de las plaquetas son la angiopoyetina, SDF-1 (CXCL12), MMP-1, MMP-2 y MMP-9 (Tabla 3).

La angiogénesis, esencial para la cicatrización de heridas y el crecimiento óseo, no es sólo un proceso vital para el desarrollo normal, sino que también está implicado en la enfermedad y, en particular el cáncer (152).

CD40L puede ser uno de los muchos factores derivados de las plaquetas que estimule la angiogénesis mediante la promoción, proliferación y migración de las células endoteliales. La interacción CD40L/CD40 puede hasta regular la síntesis de VEGF, FGF y PAF por las células endoteliales (153).

El VEGF, PDGF, IGF-1, FGF, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y factor de crecimiento epitelial (EGF), se consideran pro-angiogénicos. En las plaquetas, predominan las isoformas A y B del PDGF, a pesar de que PDGF-C también está presente. Los factores de crecimiento promueven la permeabilidad de la pared del vaso y el reclutamiento, la maduración y la proliferación de células sanguíneas y vasculares. Las plaquetas proporcionar un suministro inicial y rápido en las zonas de

lesión vascular o de inflamación, donde éstas se acumulan a través de los mecanismos hemostáticos. VEGF y FGF-2 ejercen efectos tróficos sobre el endotelio celular y junto con PDGF promueven la germinación de nuevos vasos (154).

Pero a pesar de ser activadores de la angiogénesis, las plaquetas también almacenan y secretan inhibidores del crecimiento de los vasos, posiblemente en un compartimiento celular diferente al de las proteínas pro-angiogénicas. Por ejemplo, la citoquina TGF- β 1, que es abundante en los α -gránulos de las plaquetas, juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune, en la proliferación celular, en la cicatrización de las heridas, y en la fibrosis del tejido. Se dice que es anti-angiogénica, aunque favorece la síntesis de proteínas de la matriz (155). TGF- β 1 también recluta células inflamatorias hacia el área de la herida. TSP-1 (Thrombospondin-1), es otra proteína antiangiogénica que participa en la activación de TGF- β 1. TSP-1 inhibe la proliferación de células endoteliales y estimula apoptosis de las células endoteliales (156). PF4, otra proteína abundante en los α -gránulos, interfiere con la unión del VEGF y otros factores de crecimiento de las células. Otras proteínas anti-angiogénicas almacenadas y liberadas por las plaquetas son la angiostatina, la endostatina y la TIMP-1 y -4 (inhibidor tisular de las Metaloproteinasas).

La evidencia ha demostrado que las proteínas pro- y anti-angiogénicas pueden ser almacenadas en diferentes subpoblaciones de α -gránulos y pueden ser liberadas por mecanismos diferentes por la participación selectiva de los receptores de la trombina PAR-1 y PAR-4 (Receptor activador de Proteasa) (157). En este contexto, la ADP, otro potencial activador de plaquetas en el entorno de las células tumorales, es un mediador potente de la liberación de VEGF. Esto sugiere que la ADP favorece la angiogénesis a través de su capacidad selectiva para inducir la liberación de VEGF

de las plaquetas. La ADP también promueve la liberación de CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo), otra proteína proangiogénica.

Sin embargo, las plaquetas activadas también proporcionan un microambiente funcional para el fragmento de la glicoproteína antiangiogénica rica en histidina (HRG). Este fragmento, que consiste en gran parte en dominios ricos de histidina y prolina, está enriquecido en la pared vascular de los tejidos de pacientes con cáncer. De esta forma, las plaquetas activadas actuarían como posibles reguladores negativo de la angiogénesis (158).

Osteogénesis

Parece que las plaquetas participarían de la osteogénesis por medio de las micropartículas y proteínas secretadas por sus gránulos.

Por un lado, tanto la IL-1 como la MIP-1 α (Proteína inflamatoria de macrófagos), que se encuentran en los α -gránulos, influyen en la osteoclastogénesis (159).

También las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) -2, -4 y -6 que son sintetizadas por los megacariocitos y liberadas por las plaquetas, son componentes esenciales de la formación de hueso (160) .

Además se conoce que la IGF-1 y una proteína ósea de modulación, IGFBP-3, estimulan directamente la formación de la matriz ósea y la replicación de los osteoblastos y sus precursores (161).

Influencia de las plaquetas

Tejido materno y remodelación vascular fetal

Al principio del embarazo, la gonadotropina coriónica humana estimula el cuerpo lúteo para producir progesterona, que a su vez mantiene la implantación del embrión humano en el útero. Existe evidencia que sugiere que las células sanguíneas circulantes también juegan un papel importante en la implantación del embrión. Las plaquetas proporcionan las quimioquinas, que promueven la invasión del trofoblasto extravascular para la reconstrucción de las arterias del endometrio materno e inducen la vascularización durante la formación del cuerpo lúteo (162).

El conducto arterioso es un vaso de derivación fetal entre la arteria pulmonar y la aorta que se cierra inmediatamente después del nacimiento. La microscopía intravital en un modelo murino neonatal, se ha utilizado para mostrar que las plaquetas son reclutadas a nivel luminal del conducto arterioso durante cerca de 12 h después del parto, promoviendo el sellado trombótico de las arterias en vasoconstricción y la remodelación luminal. Los ratones deficientes de plaquetas, fallaron el 70% en la oclusión del ductus y al mantenerlo permeable, mostraron esclerosis vascular pulmonar responsable de la hipertensión pulmonar crónica (163).

Así mismo, las plaquetas desempeñan un papel esencial en la separación de los vasos sanguíneos de los linfáticos durante la angiogénesis embrionaria. Los ratones deficientes en la transcripción del factor Meis1 carecen por completo de megacariocitos y los embriones no separan los vasos linfáticos de los arteriales. La asociación de las plaquetas con el endotelio vascular en las zonas de contacto entre

los sacos linfáticos y las venas, confirmó un papel directo de las plaquetas en la separación de los dos vasos.

Se observa, que las plaquetas se acumulan a través de su unión a la podoplanina, un gran componente glicosilado del endotelio linfático y los embriones Podoplanina - / - desarrollan un fenotipo que se caracteriza por el llenado de sangre a la red linfática (164).

1.3.4. Defensa huésped y respuesta inmune de las plaquetas

LAS PLAQUETAS COMO DEFENSORAS DEL HUÉSPED

Bacterias

La inmunidad innata es crucial para la supervivencia del huésped durante la infección. Las plaquetas tienen un papel precoz en la vigilancia inmune y actúan como células centinela. Tal como fue revisado por Yeaman (165), las plaquetas reaccionan con las bacterias y virus fagocitándolos, liberan proteínas antimicrobianas y antifúngicas, producen especies reactivas de oxígeno y desempeñan un papel en la modulación de la producción de citoquinas inflamatorias. Además, se acumulan en las zonas enriquecidas en estímulos microbianos tales como la N-formil-metionil-leucil-fenilalanina o complemento C3a y proteínas C5a (165).

Los receptores tipo Toll (TLR) son tal vez los receptores más importantes del sistema inmune innato, a menudo funcionan como heterodímeros, reconocen las estructuras conservadas de microorganismos incluyendo LPS (lipopolisacáridos), así como las lipoproteínas y otros constituyentes de la pared bacteriana. Las plaquetas se dice que poseen TLR1, 2, 4, 6 y 9 (166). TLR4 desempeña un papel importante en la adhesión de las plaquetas a los neutrófilos, y potencia la producción plaquetaria de citoquinas pro-inflamatorias.

En la sepsis severa, las plaquetas pueden provocar no sólo la liberación de TNF- α y IL-6, sino también la formación de los neutrófilos trampas extracelulares (NET) que constan de ADN y proteínas nucleares (167,168). Los NETs, cuya función es atrapar a los patógenos de la circulación, se forman principalmente en los

sinusoides del hígado y en la circulación pulmonar. Los LPS reconocidos por los receptores TLR de las plaquetas activadas, se unen a neutrófilos ya acumulados en los pulmones o en el hígado y promueven la formación de NETs.

La estimulación a través de TLR2 resulta en la formación de agregados de plaquetas-neutrófilo dependiente de P-selectina, a través de la activación de las vías de señalización de PI3K/Akt, así como ERK1 / 2 y p38 (169).

Curiosamente, TLR2, que reconoce una amplia gama de ligandos, trabaja coordinadamente con el CD36 (abundante en las plaquetas y macrófagos), que a su vez reacciona con los ligandos de diacilglicerol (liberadas por las bacterias) (170).

Otros receptores innatos como el receptor de activación expresado en las células mieloides (TREM), modula la respuesta innata ya sea amplificando o amortiguando las señales inducidas por los TLRs. Las plaquetas y megacariocitos expresan TREM-como transcripción-1 (TLT-1) que, como la P-selectina, se encuentra principalmente en la membrana de α -gránulos de plaquetas en reposo y sólo se encuentra en la superficie de las plaquetas después de su activación. Una forma soluble de TLT-1 (sTLT-1) se libera en el plasma y su concentración es mayor en la sepsis y se correlaciona con la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID). Además, TLT-1 puede unirse a Fg (fibrinógeno) colaborando en la agregación plaquetaria y la protección de la hemorragia y modulando a su vez, la activación de los neutrófilos (171).

La sepsis es una síndrome complejo, cuya fisiopatología involucra inflamación, coagulación, apoptosis y permeabilidad endotelial alterada. La Trombocitopenia relacionada con el consumo de plaquetas puede ser grave en la sepsis, y está vinculada a la tasa de morbilidad. La mortalidad en la sepsis se reduce por el uso

terapéutico de la proteína C activada (APC), que contrarresta la excesiva o insuficiente respuesta de la respuesta del huésped (172). Los productos liberados por las plaquetas, entre ellos PF4 (factor plaquetar), al tiempo que mejoran la generación de APC in situ por el complejo trombina-trombomodulina, inhiben la actividad anticoagulante de la APC, a fin de ejercer sobre la APC una función protectora (173).

Virus

Las plaquetas participan activamente en la lucha contra los virus. La fagocitosis no sólo supondrá la eliminación de los virus de la circulación, sino que también es un medio para su difusión. Por ejemplo, el virus VIH-1 es capturado por las plaquetas a través de los receptores CLEC-2 y DC-SIGN. El Hantavirus, que causa fiebre con fallo renal y cardiopulmonar, es responsable de la trombocitopenia asociada, al direccionar a las plaquetas hacia las células endoteliales infectadas a las que se une a través de las integrinas $\beta 3$. Las plaquetas activadas por los virus pueden ser capturadas en el hígado por las células de Kupffer y pueden ser fagocitados por los macrófagos del bazo. De hecho, la trombocitopenia es un evento común en las infecciones virales, sobre todo en los niños (174).

Proteínas microbidas de las plaquetas

Se ha observado que las plaquetas son capaces de eliminar a los parásitos de la malaria (*plasmodium falciparum*). Un mecanismo consiste en la unión preferencial de las plaquetas activadas a los glóbulos rojos infectados, por un mecanismo que depende de ADP (actuando a través de P2Y1) y TxA2 (tromboxano A2), que se inhibe con el ácido acetil salicílico. La unión de las plaquetas bloquea el desarrollo de los parásitos (175).

En las plaquetas se almacenan una variedad de proteínas que pueden inactivar o matar patógenos, los cuales se conocen como proteínas microbidas y kinocidinas. Las Kinocidinas se refieren a las citoquinas que son microbidas, los cuales incluyen CXCL4, timosina- β 4, los derivados de la CXCL7 (PBP, CTAPIII-tejido conectivo activación de péptido-III,NAP-2), MIP-1 (proteína inflamatoria de macrófagos-1) y RANTES (Tabla 3).

Además, la proteólisis in situ juega un papel importante en la creación de actividad microbida, por ejemplo, el truncamiento de CTAP-III y del PAN-2 a su C-terminal genera thrombicidins-1 y -2 (176). Entre otras de las funciones secundarias de kinocidinas, se encuentra la formación de los gradientes de quimiotaxis de leucocitos y la estimulación de la fagocitosis . En un modelo de ratón, las plaquetas protegen al huésped promoviendo la limpieza linfática del virus de la coriomeningitis actuando junto con los linfocitos T citotóxicos (177). Además las plaquetas juegan un papel en la aspergillosis, pues el hongo *Aspergillus fumigatus*, induce a la activación de las plaquetas y a la expresión de P-selectina y con ello la liberación de CD40L, RANTES y homolog1 Dickkopf. Una consecuencia es un aumento de la liberación de IL-8 de los monocitos THP-1 y los monocitos adherentes (178).

LAS PLAQUETAS EN LA RESPUESTA INMUNE

La glicoproteína de membrana de las plaquetas CD40L juega una papel importante en la respuesta inflamatoria. La interacción CD40L/CD40 es esencial para la respuesta inmune adaptativa. Por ello, las plaquetas o micropartículas derivadas de

las plaquetas, presentando CD40L activan a las células presentadoras de antígeno, modulan la activación de las células dendríticas, mejoran la respuestas de células T, inducen la producción de células B de anticuerpos IgG, siendo CD40L el responsable del cambio de isotipo de las células B y fomentan la formación de centros germinales cooperando con las células T (179). Además, CD40L puede estar implicados en la aparición de varios enfermedades autoinmunes e inflamatorias como el lupus sistémico eritematoso sistémico (LES), la diabetes y la enfermedad aterosclerótica (180).

1.3.5. Las Funciones no hemostáticas de las plaquetas y su implicación con enfermedades

Revisamos brevemente otras enfermedades que la activación de las plaquetas puede jugar un papel patológico.

ENFERMEDADES DE LA PIEL Y ALERGIAS

La P-selectina expresada en las plaquetas se ha establecido en varias enfermedades inflamatorias de la piel como la dermatitis atópica y el asma. Las plaquetas activadas intervienen en la última fase de las reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE y promueven la interacción plaquetas-leucocitos. También secretan citokines que estimulan los queratinocitos y las células endoteliales, y atraen leucocitos al tejido de la piel promoviendo la inhibición de la apoptosis de los monocitos, la inducción de la fibrosis, el prurito y la regulación de la inflamación (181).

En la psoriasis, es característico la agregación plaquetaria espontánea, la disminución de la vida media de las plaquetas y el aumento de los niveles de los marcadores plasmáticos de activación plaqueta (182).

Los productos que secretan las plaquetas y la liberación de los activadores de la fagocitosis desempeñan un papel en la mejora de la función neutrofílica de la sangre, incluyendo la fagocitosis y la actividad oxidativa. Muchas de las funciones ejercidas por las plaquetas depende de interacción con receptores, en este sentido, un buen ejemplo es el papel inflamatorio de las plaquetas en la fibrosis quística,

relacionado con la disfunción de un canal de cloro regulado por el gen de la fibrosis quística (183).

TRANSTORNOS PULMONARES

Entre otros trastornos asociados con la activación plaquetaria y las interacciones plaquetas-leucocitos, se encuentra la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión, un proceso en el cual los neutrófilos interactúan con las plaquetas y el endotelio pulmonar. Las MMP (metaloproteasa) se han implicado en la patogénesis de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero tienen un papel protector en el asma. En particular, tanto de MMP-2 como la MMP-9, son esenciales para el movimiento de las células inflamatorias hacia la luz de las vías respiratorias lo que impide la asfixia mortal. Otras situaciones en las que MMPs pueden ser agentes patógenos activos incluyen la fibrosis pulmonar (184).

Las plaquetas apoyan el reclutamiento pulmonar de neutrófilos en la sepsis de origen abdominal, teniendo un papel clave en la regulación de la infiltración de los neutrófilos y la formación de edema pulmonar (185).

LA ENFERMEDAD DE CROHN

Se sabe desde hace mucho tiempo que las plaquetas activadas circulan en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa y que son enfermedades que tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. Se identifican mayor número de plaquetas

hiperactivas, con un mayor contenido de CD40L, asociándose con un aumento selectivo del contenido de la MMP-9 (metaloproteasa) plaquetar (186).

LA ARTRITIS REUMATOIDE

En los primeros estudios, Tchvetverikov et al. (187) compararon las proteínas y el nivel de producción de la MMP-1 (metaloproteasa que actúa de colagenasa) y MMP-3 (estromalisina) con los niveles de TIMP-1 (Tisular Inhibidor de las Metaloproteasas) en el líquido sinovial de pacientes con lesión de articulación de rodilla, en la artrosis primaria y la artritis inflamatoria. Los pacientes con lesión de la articulación tienen aumentado los niveles de proMMP-1, proMMP-3 y MMP activado en el líquido sinovial. En particular, la actividad de MMP-3 se ve incrementada en los procesos inflamatorios-artritis, junto con los niveles de productos de degradación del cartílago, como el aggrecan.

Los niveles elevados de MMPs activadas, como se demuestra en el aumento de los niveles de los complejos de MMP- α 2-macroglobulina, es también característico de la artritis reumatoide. La artritis reumatoide se caracteriza por inflamación inducida por autoinmunidad en las articulaciones y la degradación del cartílago articular. En los casos graves se traduce en graves erosiones del hueso.

Las relaciones entre los marcadores de activación de las plaquetas como CD40L y la artritis reumatoide, se ha demostrado en muchos estudios. En este contexto, un reciente hallazgo importante, es la demostración de que las plaquetas amplifican la inflamación en la artritis reumatoide a través de la producción de micropartículas de colágeno-dependientes. Las micropartículas derivadas de las plaquetas han sido identificadas en gran número en el líquido de las articulaciones de pacientes con

artritis reumatoide u otras formas de artritis inflamatoria, pero no en pacientes con osteoartritis. Las micropartículas son proinflamatorias, y actúan sobre otras citoquinas (en particular la liberación de IL-8, IL-1 α y 1 β). La depleción de plaquetas en un modelo experimental con ratones, mostró que eran esenciales para el desarrollo de la artritis inflamatoria (188).

ENFERMEDAD HEPÁTICA

La interacción entre las plaquetas y la microcirculación en el hígado puede ser vital para una función hepática normal. Conocemos que las plaquetas liberan factores tales como la serotonina, que promueven la regeneración del hígado (117). Aunque la función plaquetaria y la coagulación se hallan a menudo perturbadas en la enfermedad hepática, muchos de los efectos parecen secundarias a la propia enfermedad (189). Existen algunos ejemplos de su efecto patológico como la acumulación de leucocitos en los sinusoides hepatocelulares dependientes de las plaquetas, que median daños en los conductos biliares induciendo colestasis, mientras que PF4 (factor plaquetar) es un derivado de las plaquetas mediador de la fibrosis hepática experimental (190, 191). Curiosamente, recientemente se ha demostrado un papel protector de los sCD40L derivado de las plaquetas en la esteatosis hepática. Los ratones que carecen CD40L rápidamente desarrollan una esteatohepatitis severa cuando son alimentados con una dieta rica en aceite (192).

LAS PLAQUETAS ACTIVADAS Y LAS MICROPARTÍCULAS LIBERADAS EN LOS TRANSTORNOS ADQUIRIDOS

ARTERIOSCLEROSIS Y PATOLOGÍAS RELACIONADAS

La participación de las plaquetas activadas y micropartículas en la oclusión de la pared del vaso en el infarto de miocardio y accidente cerebrovascular ha sido ampliamente revisado y a menudo son consideradas enfermedades inflamatorias crónicas (193). La activación de los macrófagos espumosos, la liberación local de citoquinas y quimiocinas, y la activación de las MMPs (metaloproteinasas) implican a las plaquetas, además de su participación esencial en la trombosis arterial (194). La remodelación vascular es fundamental para la (re) estenosis, la ruptura de placas de ateroma y el aneurisma y todas dependen de las MMP. Entre los papeles que las MMPs pueden desempeñar, destacan la promoción de la migración de células musculares lisas, y el aumento de la infiltración de macrófagos, para la degradación de la lámina elástica y la rotura cardíaca (195).

Las lesiones de la pared del vaso conducen a la deposición de plaquetas y a su activación, al reclutamiento de leucocitos y con ello a la alteración de la estructura arterial.

La inflamación crónica inducida por las plaquetas, es un paso clave en la aterosclerosis, promueve el desarrollo de la placa, la hiperplasia de la íntima y la restenosis.

La importancia de la P-selectina es subrayada por los estudios sobre los ratones deficientes en P-selectina, que están protegidos de la enfermedad aterosclerótica

(196) (Ver capítulo 1.3.2. Moléculas específicas de las plaquetas (P-selectina, CD40L, TF, MMP).

Las plaquetas circulantes activadas agravan la aterosclerosis en ratones deficientes en apolipoproteína E, mientras que la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ interviene en la isquemia cerebral y ateroprogresión (197). Curiosamente, la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, que anteriormente se consideraba exclusiva de las plaquetas y de los megacariocitos, ahora se sabe que se expresa también en los mastocitos y desempeña un papel importante en la inflamación crónica asociada al fibrinógeno y en la respuesta inmune innata (198).

Esto supone la producción de dicha citoquina en los mastocitos en respuesta a *Staphylococcus aureus*, con la capacidad fibrinogénica vinculante. La expresión de la actividad pro-coagulante por las células inflamatorias, dará lugar a la generación de trombina y un trombo rico plaquetario, un elemento esencial de la trombosis arterial. Pero éste, es un proceso bidireccional y los factores de coagulación (por ejemplo, trombina) pueden activar los receptores de las células vasculares y afectar a la producción de citocinas o a la apoptosis de las células inflamatorias. En una aparente contradicción, la inflamación también puede favorecer el sangrado, sobre todo cuando el recuento de plaquetas es bajo (135)

Por otro lado, las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol pueden tener efectos directos sobre las plaquetas. Los estudios sobre los receptores de HDL, con ratones con altos niveles en plasma de colesterol no esterificado, con partículas de HDL anormalmente grandes, muestran cómo estos factores contribuyen a la arteriosclerosis y a la cardiopatía coronaria (199).

Además, las partículas de HDL también inducen una trombocitopenia moderada (debido a la aceleración del aclaramiento de plaquetas) y provocan defectos de la

agregación plaquetar inducida por ADP, pudiendo incrementar el riesgo de sangrado. El efecto del colesterol sobre la función plaquetar es sin duda complejo, ya que también ha demostrado que aumenta la sensibilidad a la ADP y la epinefrina, por lo que el tratamiento hipolipemiante puede conducir a una reducción de la respuesta a los agonistas plaquetares. Estos efectos funcionales se relacionan probablemente con cambios físicos en los lípidos de las membranas de las plaquetas (200).

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno mayor inflamatorio de probable origen autoinmune, que forma placas escleróticas en el sistema nervioso central. La enfermedad resulta la destrucción de oligodendrocitos, células que son responsables de la formación de la vaina de mielina. Las células T y los linfocitos autorreactivos atacan a la vaina de mielina, reconociéndola como extraña. La pérdida de la vaina de mielina conlleva una alteración de la función neuronal. Tal como fue revisado por Horstman et al (201), existe evidencia de que en la EM las plaquetas se encuentran crónicamente activadas liberando CD40L, lo que sugiere que puedan contribuir a la evolución de la enfermedad. Las MMP-9 y las quimiocinas también juegan un papel en la EM. En un modelo experimental con ratones knock-out para ambos MMP-2 y MMP-9 fueron completamente resistentes al desarrollo de la encefalomiелitis autoinmune (un modelo animal de inflamación del cerebro) (202).

La enfermedad de Alzheimer, la forma más común de demencia, tiene un origen complejo relacionado con la inflamación, la deposición de β -amiloide en placas cerebrales y la pérdida de neuronas primarias. En esta enfermedad, el deterioro de

la memoria está vinculado a la acumulación de proteínas mal plegadas en el cerebro envejecido. La auto-agregación de péptido β -amiloide es resultado de la proteolysis de la proteína precursora amiloide. Otra característica son los ovillos neurofibrilares con depósito de la proteína tau. A medida que la enfermedad avanza, la disfunción sináptica, el agotamiento de las neurotrofinas y neurotransmisores, la disfunción mitocondrial, la inflamación y los defectos vasculares, son algunos de los cambios que se observan. Las plaquetas activadas juegan un importante papel proinflamatorio, participando con ADAMTS17 (desitegrina con metaloproteinasa y trombospina) en el procesamiento proteolítico de la proteína precursora amiloide en β -amiloide y en la deposición de estas proteínas (203). Entre los que participan en el centro de trastornos del sistema nervioso, se hallan los receptores activados de peroxisoma proliferativo (PPAR). Las plaquetas son una rica fuente de PPARs, que están en las micropartículas que se liberan al activar las plaquetas y están involucrados en la liberación de CD40L (204).

Por otro lado, las plaquetas también pueden intervenir en el mantenimiento de los tejidos nerviosos. Por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un miembro de la familia de las neurotrofinas, promueve la supervivencia neuronal y aumenta la eficacia sináptica en el cerebro de los mamíferos y el sistema nervioso central. El BDNF es almacenado en los α -gránulos de las plaquetas y es secretado después de la estimulación por agonistas fisiológicos. Como la serotonina, el BDNF se une a las plaquetas y éstas lo endocitan, no es sintetizado por los megacariocitos. Es probable que al liberar BDNF en las zonas de daño tisular, facilite la reparación de los nervios periféricos. No se conoce la población de gránulos que contienen BDNF (205).

1.3.5. Cáncer, Metástasis y plaquetas.

En los pacientes con enfermedad metastásica recién diagnosticada, se observa un incremento en el recuento de plaquetas, junto con un mayor nivel de las plaquetas activadas. Así mismo, se identifican cambios diferenciales en VEGF plaquetar (Factor de crecimiento endotelial vascular), y otras citoquinas plaquetares como TSP-1 (Thrombospondina-1), SDF-1 (CXCL12) y PF4(CXCL4 o factor plaquetar) . Mientras que el nivel de VEGF en las plaquetas aumenta, el de la SDF-1, PF4 y TSP se reduce. Dado que las plaquetas liberan específicamente VEGF, los resultados sugieren que existe una liberación diferencial y/o cambios en la megacariopoyesis en el cáncer (206).

En general, el papel de las plaquetas y la secreción de gránulos en el mantenimiento de la hemostasia vascular en los tumores no está claro. Se conoce que los tumores se asocian con la inflamación y una de las causas de hemorragia es la propia inflamación. La trombocitopenia inducida por la hemorragia, parece requerir de reclutamiento de leucocitos, por lo que la presencia de plaquetas contrarrestaría la inflamación asociada a los tumores (207).

La idea desde hace mucho tiempo, de que las plaquetas participan en las metástasis tumorales, se ha visto en gran parte motivada, por los estudios en modelos animales incluyendo experimentos sobre el efecto del agotamiento de las plaquetas o el bloqueo de los receptores de superficie. Por ejemplo, una disminución de las metástasis pulmonares tras la trombocitopenia inducida por anticuerpos en un ratón modelo con un tumor transplantado, alimentó la hipótesis de que las interacciones de las plaquetas con las células tumorales ayudaron a las células cancerosas a que se diseminaran por el cuerpo. En cuanto a los receptores de superficie de las

plaquetas, se sabe que para poder establecer todas estas interacciones las células tumorales con las plaquetas, son necesarios receptores clave tales como GPIB, $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, GPVI y la exposición de la P-selectina (208). Estas interacciones van a favorecer la producción y liberación de sustancias biológicamente activas de las plaquetas. El ácido lisofosfatídico, es uno de estos factores y las MMP (metaloproteinasas), que directamente degradan la membrana basal, un paso importante en la difusión metastásica. Además, recientemente se ha descubierto un receptor, el CLEC-2, que también podría estar implicado en la metástasis tumoral, posiblemente a través de la unión a una podoplanina (una sialomucin-glicoproteína transmembrana de tipo I que actúa en muchos tumores regulándolos) (209).

Lo que si observamos, es que la trombocitosis se asocia a la malignidad en una variedad de cánceres, vinculado a la influencia positiva de las citoquinas derivadas de los tumores en la megacariocitopoyesis (210). Se postula que la embolización de agregados celulares de tumor-plaquetas, puede ser una manera en la que el cáncer se disemine. Pero es que además, parecería que la unión de las plaquetas a las células tumorales pudiera protegerlos de los sistemas de defensa inmune del huésped, a través de la liberación de TGF- β1 (factor de crecimiento transformante), que es capaz de regular a la baja el gen NKD2G2D inhibiendo la reactividad naturales de las células asesinas anti-tumor (Natural Killer Cells) (211).

Del mismo modo que la malignidad se asocia a la trombocitosis, también es reconocido su asociación con un estado de hipercoagulabilidad y tanto las plaquetas, como las micropartículas derivadas, al proporcionar una superficie pro-coagulante, ayudan a aumentar la coagulación relacionada con el cáncer. Además, la trombina promueve la génesis tumoral y la angiogénesis, que junto con la

expresión del VEGF, promocionarían la formación de vasos sanguíneos, que es un paso clave en el desarrollo tumoral (212).

Sin embargo, las plaquetas son también importantes fuentes de los factores anti-angiogénesis tales como PF4, TSP-1 y la endostatina. En un modelo murino, se ha demostrado que las plaquetas preferentemente acumulan proteínas derivadas del cáncer de próstata durante su desarrollo. Como resultado, PF4 y TSP-1 asociado a las plaquetas, se han sugerido como posibles biomarcadores de la presencia temprana del tumor (213) . En otro estudio, se especuló que la producción y entrega de TSP-1 por plaquetas suprimía el crecimiento tumoral a través de la inhibición de la angiogénesis tumoral. En este modelo experimental, los ratones que carecían de TSP-1 (Platelet-derived thrombospondin-1) desarrollaban tumores 4-6 días antes (214, 215).

A pesar de los avances en los estudios científicos, los mecanismos precisos por los que las plaquetas podrían estar involucradas en la metástasis tumoral están por definir y los agentes que bloquean los receptores de superficie de las plaquetas tienen todavía que encontrar su validez clínica.

Observamos que la propia plaqueta dispone de micropartículas que tanto estimularían la progresión tumoral promocionando la angiogénesis, como mecanismo por los que bloquearía su crecimiento. Además, la propia interacción plaqueta-tumor mediada por receptores, desencadenaría la liberación de otras micropartículas biológicamente activas, que desempeñarían otras funciones, que tampoco son todavía conocidas en un ambiente tumoral.

1.3.6. Que es el PRP (Plasma Rico en Plaquetas) y el gel de plaquetas. Plaquetoféresis. Utilidad actual del PRP.

PRP y Gel de Plaquetas

El gel de plaquetas es un coágulo formado por la agregación de plaquetas activadas en una red de fibrina, que provienen de un concentrado de plasma rico en plaquetas (PRP) obtenido por plaquetoféresis (Figura 11).

A medida que aumenta el concentrado de plaquetas, también aumentan linealmente los factores de crecimiento (216, 217).

El PRP, es el plasma rico en plaquetas en su forma inactiva, con una vida media de 7 a 9 días. In vitro, las plaquetas se activan a partir de la trombina del plasma y añadiendo un 10%

de su volumen de cloruro cálcico. In vivo, el colágeno expuesto del tejido mamario tras la tumorectomía, también participaría en su activación (Ver capítulo 1.3.1 Las plaquetas ¿Qué son?. Fases de la hemostasia y la reparación tisular. ¿Cómo se activan las plaquetas)



Figura 11. BOTEY FERNÁNDEZ, M. Gel de plaquetas. [fotografía]. Badalona, 2010. Técnica digital. Archivo de la autora.

Plaquetoféresis

El procedimiento de la plaquetoféresis, se explica en detalle en el capítulo 5. Muestra poblacional y Metodología, apartado 5.4.1 Protocolo preoperatorio de los casos.

Posibles efectos secundarios del procedimiento de plaquetoféresis

Durante las aféresis los efectos secundarios más frecuentes son los calambres musculares, que se solucionan con cierta facilidad suministrando calcio endovenoso. Otros efectos secundarios de muy baja frecuencia son: hipotensión debido a la circulación extracorpórea, malestar general o síncope.

Así mismo, se utiliza un anticoagulante (ACD-A) para el procedimiento, que puede provocar parestesias en manos y/o boca

Dificultades actuales con el PRP y su método de obtención

El inconveniente de la obtención del PRP es que el hecho de que se obtenga de pacientes de forma autóloga, hace que sea muy variable de un paciente a otro, que muchos factores puedan afectar al producto final y al beneficio que queremos obtener con su aplicación. Es por ello, que en nuestro estudio planteamos la disponibilidad de 2 donantes de PRP por cada paciente.

Por otro lado, es básico que se realice una extracción sanguínea fluida, sino las plaquetas pueden activarse durante el transcurso de la obtención del PRP, agregarse y degranularse, vertiendo en el plasma los factores de crecimiento y moléculas de acción paracrina descritas necesarias para la reparación tisular.

Por lo tanto la clave del éxito del PRP se halla en su obtención. Actualmente, es posible a nivel hospitalario medir el concentrado plaquetar, pero deberíamos también poder medir la P-Selectina, el indicador que nos permite conocer si las plaquetas del PRP están activas, pero el inconveniente es que por el momento sólo se puede cuantificar a nivel de laboratorio.

Otra cuestión que no controlamos, es si el PRP que aplicamos debe unirse a alguna sustancia para promover la cicatrización de las heridas (218).

Métodos propuestos para mantener las plaquetas viables en el PRP

Uno de los retos actuales en los bancos de sangre, es conseguir prolongar la viabilidad de las plaquetas tras su extracción y conservación. Expertos creen que conservarlas en medio frío puede dañarlas, por lo que se ha estandarizado el método de conservación a temperatura entre 20-24°C durante 24 horas. Sin embargo, preocupa el crecimiento bacteriano en estas condiciones, por lo que para permitir sobrepasar los 5 días de viabilidad de almacenamiento, se requiere un proceso patogénico-reductor y es en esta línea que se está investigando actualmente.

Por otro lado, Dumont et al. (219) defienden que a pesar de que la congelación daña a las plaquetas, no lesiona a todas ellas y que la eficacia de la función hemostática no se vería alterada, pues mantendrían la membrana biológica y superficie necesaria para formar el coágulo plaquetar. Sin embargo, desconocemos si afectaría su función no hemostática.

Recientemente, se está investigando un método basado en congelación-secado haciendo de la plaqueta un polvo, que se pueda almacenar a temperatura ambiente durante un largo periodo de tiempo (220).

pH y PRP

Estudios anteriores muestran que el PRP es ácido con pH 6.9-7.0.19. Esto es importante porque las citoquinas tienen acciones diferentes en los distintos niveles de pH. Un estudio publicado recientemente especuló que el PRP preparado en un pH alcalino puede liberar componentes adicionales con otros efectos estimulantes que también podrían estar implicados en la proliferación celular (221). Son necesarios futuras investigaciones, con estudios comparativos de diferentes pH del PRP y su estado de activación.

Utilidad actual del PRP

Después de una lesión vascular, se forman coágulos ricos en plaquetas creando un andamio para su curación. Recientemente, este proceso ha sido reconocido como un potencial uso terapéutico. Es decir, las plaquetas activadas sostenidas en las matrices de fibrina, son una fuente de señales moleculares que controlan el crecimiento celular y la diferenciación celular, a través de la liberación programada de factores de crecimiento, citoquinas y moléculas biológicamente activa, que promueven la curación de las heridas y la regeneración de los tejidos (Ver capítulo 1.3.3. Cicatrización, angiogénesis y osteogénesis. Influencia de las plaquetas).

Por ello, se está considerando el uso de PRP para mejorar y acelerar el proceso de curación natural de los tejidos, aplicándose como plasma autólogo rico en plaquetas (PRP) en forma de inyectables, tratándose de un método rápido, barato y seguro.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una herramienta biológica emergente en cirugía ortopédica y medicina regenerativa. Tiene la ventaja significativa sobre otros tratamientos posibles, ya que es autólogo. Tiene muchos usos potenciales en la regeneración tisular mediante la inducción de la proliferación y diferenciación de células madre in vitro, adheriéndose a la siembra celular en el momento de la implantación, o bien aisladamente, como inductor de la regeneración endógena local. A continuación, mencionamos las diferentes dianas terapéuticas.

Cirugía oral y maxilofacial. Injertos óseos

Inicialmente, el PRP se ha utilizado en la reparación de las fracturas como un método para mejorar las tasas de fusión o unión basada en el trabajo pionero de Marx et al. (222). En este estudio, se emplea el PRP para el estímulo de los injertos óseos en cirugía oral (implantes dentales) y maxilofacial, observando una mejora significativa en las tasas de fusión y la densidad ósea en la mandíbula.

Sin embargo, los resultados de empleo de PRP en la inducción de la osteogénesis son variados. La potenciación del crecimiento del injerto de hueso en zonas no membranosas no ha sido confirmado. En algunos estudios, la utilización de PRP ha demostrado disminuir la tasa de fusión espinal (223, 224).

Además, el PRP en estudios con animales inhibe la desmineralización de la matriz ósea inducida por la formación ósea (225).

También se han descrito métodos y "kits" para la preparación del gel de plaquetas para su uso terapéutico. En particular, la patente norteamericana US6942880, describe el uso del gel de plaquetas moldeado en una forma geométrica

(rectangular, cónica o rodete), para llenar de forma meramente temporal cavidades generadas tras las extracciones dentales o cavidades óseas.

Tejidos blandos.Tendones y aparato osteomuscular

Sin embargo, el PRP puede ayudar a iniciar, mejorar o acelerar la cicatrización de los tejidos blandos.

En una investigación piloto reciente Mishra y Pavelko encontraron que el PRP puede ser una alternativa a la cirugía para los pacientes con tendinitis crónica del codo. Clínicamente, ha demostrado disminuir el dolor y aumentar la función (226).

Sánchez et al. también señalaron que el PRP mejora el resultado clínico de los pacientes sometidos a cirugía para reparar el tendón de Aquiles (227). Otros autores, han sugerido además, que el PRP mejora la cicatrización de heridas en los pacientes con prótesis totales de rodilla y puede mejorar la curación de los desgarros del manguito rotador tratados quirúrgicamente (228,229).

In vitro, las investigaciones han confirmado que el PRP aumenta la proliferación de una variedad de tipos de células humanas. Anitua y cols. constatan el aumento del crecimiento celular y el aumento de la síntesis de VEGF(Factor de crecimiento vascular y endotelial) en las células del tendón cuando se cultivan en presencia de PRP (230, 231).

PRP también mejora los patrones anabólicos de expresión génica en el flexor digital superficial de los tendons (232).

También se ha empleado en la fascitis plantar, la fusión espinal, y en la artroplastia total de rodilla, con diferentes grados de éxito (233, 234).

En esta línea se está extendiendo su uso en la reparación de las lesiones deportivas (235, 236).

La Agencia Mundial Antidopaje (WADA) retiró del listado de productos y métodos prohibidos para el año 2011, el tratamiento intramuscular conocido como PRP, que habían desarrollado los doctores españoles Eduardo Anitua y Miquel Sánchez.

Este procedimiento, había sido incluido por la WADA en su lista de métodos y productos prohibidos del año 2010 para la aplicación en lesiones musculares, aunque estaba permitido tanto en lesiones tendinosas como ligamentosas. Gracias a la mediación del Comité Olímpico Español (COE), el innovador tratamiento de los doctores Eduardo Anitua y Mikel Sánchez, vuelve a ser permitido por la Agencia Mundial Antidopaje.

Miocardio y otros órganos

El potencial de PRP para iniciar o mejorar la cicatrización de los tejidos blandos más allá de las aplicaciones ortopédicas también está siendo investigado. El equipo de Mishra et al (237). se encuentra actualmente evaluando el uso de PRP para mejorar la función cardíaca tras un infarto de miocardio en un modelo murino, con la intención de conseguir una mejor comprensión de cómo actúa el PRP exactamente, para poder ampliar el trabajo a otros tejidos, incluyendo la médula espinal, el hígado y el páncreas.

Médula ósea

Lucarelli et al. encontró que el PRP induce la proliferación de células de médula ósea marcadas (238).

Heridas y Quemaduras

En un reciente estudio prospectivo controlado, se observa como el PRP acelera la cicatrización de heridas punzantes en la piel humana (239,240).

Curiosamente, el PRP también ha demostrado tener efectos antimicrobianos en vitro (241).

Así mismo, existen estudios sobre la aplicación de PRP en quemados de II grado, que parece acelerar el proceso de curación de las heridas reduciendo la producción de queloides.

De todos modos, tras revisar la literatura, observamos que existen pocos casos publicados con experiencia clínica y posibles efectos deletéreos en la aplicación de PRP en la curación de heridas y quemaduras. Parece que la aplicación de PRP no está estandarizada todavía y el mecanismo por el que actúa es poco entendido. Teóricamente, por lo que se está estudiando, la aplicación del PRP tanto en heridas como en quemaduras puede ser beneficiosos, pero se requieren nuevos estudios para poder aplicar de forma generalizada esta técnica, pues deben conocerse mejor las interacciones con los tejidos (242).

Cirugía vascular y torácica

Recientes publicaciones abogan por el uso de PRP como tratamiento adyuvante para el cierre de heridas en varios procedimientos quirúrgicos, como en la cirugía de las arterias carotídeas, en los aneurismo torácicos y abdominales, en las esternotomías y también en los injertos vasculares. Los análisis retrospectivos publicados, concluyen que la aplicación de PRP disminuye la infección de las heridas en estas cirugías y el débito del drenaje torácico y de las heridas de los injertos venosos. De todos modos, se insiste en la necesidad de nuevos estudios para poder apoyar el uso de esta terapia (243).

Úlceras crónicas

En una revisión de la literatura, según las recomendaciones de la Cochrane, de 18 estudios seleccionados desde Julio 2008 (7 de ellos(39%) estudios clínicos randomizados y de éstos 5 de úlceras diabéticas), el resultado del meta-análisis mostró que PRP favorecía la curación de las úlceras (95% CI: 2.94-20.31). En conclusión, con esta presente revisión, se puede decir que existe evidencia científica a favor de mejores resultados en el tratamiento de las úlceras crónicas y diabéticos con el uso de PRP (244).

Oftalmología

Actualmente se está empleando PRP con buenos resultados, para el cierre de incisiones, para la curación de úlceras, abrasiones y quemaduras corneales y para la reparación de los defectos maculares. Sin embargo, la mayoría de estudios publicados son series con pocos pacientes y algunos son resultados preliminares, aún así, todos coinciden en que es una diana terapéutica con un gran potencial dado su fácil accesibilidad al ser autólogo y su bajo coste económico (245, 246).

Cirugía Estética

Desde hace unos años, existen varias clínicas estéticas que ofrecen tratamientos con PRP. Mediante mesoterapia, se aplica en arrugas, elastosis y discromías. Con inyecciones subdérmica se llenan los surcos pronunciados, las depresiones cicatriciales y la fibrosis. Mezclado con grasa, como un injerto, se utiliza para conseguir aumentos de los malaras faciales, o en forma de coágulo plaquetario en cicatrices, para acelerar el proceso de cicatrización.

Aunque todavía no se disponen de estudios que lo confirmen, parece constatarse clínicamente, un aumento de la supervivencia de los injertos de grasa asociados con PRP e, incluso, un aumento discreto de volumen y mejoría de la piel con la simple infiltración de PRP (247, 248).

Además, se ha descrito el uso de PRP en cirugías de reducción o aumento mamario como sellante y/o hemostático (no como sustituto del volumen mamario), por su capacidad para reducir el empleo de drenajes y bendajes compresivos, así como disminuir la incidencia de complicaciones postoperatorias (240).

Regeneración y Proliferación celular

El PRP con sus poderosos factores de crecimiento parece afectar a los cambios en una variedad de tipos celulares, incluyendo condrocitos y las células mesenquimales (MSCs).

En la investigación dirigida por Mirsha A. et al (237), se estudió la proliferación y diferenciación de las MSCs. Varios ARN mensajero (ARNm) y marcadores de diferenciación fueron seleccionados. Entre ellos, RUNX2 que es un factor de transcripción que regula el desarrollo de los huesos y cartílagos; Medias-9, que es una proteína principal que dirige a las células progenitoras a lo largo de una línea condrogénica y agregán, un componente estructural importante del cartílago articular. Estas proteínas fueron escogidos para evaluar específicamente la diferenciación condrogénica de las MSCs, en la presencia o ausencia de PRP. Los fibroblastos de la piel, también fueron estudiados inicialmente para evaluar la proliferación celular en diferentes concentraciones de PRP. Los resultados objetivaban que PRP mejoraba significativamente los fibroblastos de la piel humana

y la proliferación de MSC in vitro. Así mismo, los niveles de mRNA de RUNX2, 9-sox, y agregán, también era significativamente más altos en las células tratadas con PRP versus control. A pesar de que son los experimentos in vitro, los resultados sugieren que el 10% de PRP puede ser la concentración óptima. Esto sugiere que el PRP puede contribuir a la diferenciación de las MSCs a lo largo de una línea condrogénica. Si añadimos los datos obtenidos in vitro, a la posibilidad de disponer de PRP de forma autóloga, el PRP nos ofrece un gran potencial en medicina regenerativa y como coadyuvante en la ingeniería tisular .

Así mismo, existen otros grupos investigadores que están demostrando que el PRP mejora la proliferación de células madre mesenquimales (MSC). Entre ellos, destaca el grupo de Kocaoemer A. et al. (249), Vogel J.P. et al. (250) y Hwang YJ. et al.(251) que describen cómo la adición de las células madre mesenquimales en la matriz de plasma rico en plaquetas es beneficioso para reducir el período de consolidación en la osteogénesis mandibular y Akeda K. et al. (252), que demuestra como el PRP también estimula la proliferación de los condrocitos de la especie porcina y las matriz de biosíntesis.

Activación del PRP

Es importante destacar, que no todos los PRP son el mismo. El tema de la activación del PRP debe ser cuidadosamente considerado cuando se evalúa el potencial del PRP como un complemento de la medicina regenerativa. El método convencional y empleado más a menudo para la utilización de PRP, implica la adición de calcio y la trombina para promover la liberación de los gránulos alfa de las plaquetas. Este proceso crea un gel o un coágulo (el gel de plaquetas), que contiene altos niveles de factores de crecimiento de gran alcance. Este gel, sería ideal para emplearlo en una

matriz celular, sin embargo, es imposible pasar el gel a través de una aguja de pequeño calibre, debido a su alta viscosidad. Por otra parte, la activación del PRP antes de la aplicación de un tejido músculo-esquelético puede no ser necesaria o incluso no deseada, debido a que el abundante colágeno en los tejidos conectivos sirve como un potente activador de PRP.

La eficacia del PRP sin activarse, ha sido comprobada en un reciente estudio en humanos in vivo. Esta activación in vivo, puede producir un tiempo de liberación sostenida de factores de crecimiento (253).

2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

La elevada incidencia de secuelas morfológicas y morfométricas tras la cirugía del cáncer de mama, supone un reto para el cirujano con el fin de obtener un buen resultado estético mamario.

El hecho de que hasta la fecha, no dispongamos de una alternativa quirúrgica sincrónica a la exéresis tumoral, nos hizo plantear la posibilidad de emplear el gel de plaquetas. No sólo porque supone disponer de una prótesis biológica de fibrina a medida de la tumorectomía, que mantiene el volumen de la mama, sino porque como consecuencia de la liberación de los factores de crecimiento de los gránulos de las plaquetas, favorece la aparición de tejido conectivo que mantiene la estructura mamaria a largo plazo.

3. HIPÓTESIS

Si el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama provoca defectos morfométricos que afectan de forma importante física y psíquicamente a las pacientes, la reconstrucción volumétrica del defecto mamario con el gel de plaquetas en el mismo acto quirúrgico de la tumorectomía, supondría evitar los defectos de volumen en el postoperatorio y a largo plazo.

4.OBJETIVOS

4.1. Objetivo Principal

Conseguir la restitución volumétrica de la mama mediante una prótesis biológica de gel de plaquetas en el mismo procedimiento de la tumorectomía, manteniendo la morfología mamaria de forma inmediata y a largo plazo.

4.2. Objetivos secundarios

- Evaluar los márgenes libres de resección de la tumorectomía de las pacientes intervenidas con gel de plaquetas, comparado con los márgenes obtenidos en el grupo de pacientes a las que no se les aplicó el gel de plaquetas.
- Comparar la tasa de reintervenciones quirúrgicas en los 2 grupos de estudio (con gel y sin gel de plaquetas).
- Determinar la tasa de recidivas tumorales en los 2 grupos de estudio (con gel y sin gel de plaquetas).
- Estudiar la histología de la zona de implantación del gel de plaquetas tras la tumorectomía, a través de una biopsia realizada al año de la intervención.
- Analizar el coste económico de la aplicación del gel de plaquetas frente al coste del procedimiento de la tumorectomía convencional actual.
- Valorar la percepción estética y de calidad de vida de las pacientes intervenidas.

5. MUESTRA POBLACIONAL Y METODOLOGÍA

5.1.Diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes de una nueva técnica quirúrgica para la reconstrucción volumétrica inmediata tras la tumorectomía, basada en cirugía reitutiva con gel de plaquetas de donante sano alogénico. Se definió como el caso, las pacientes intervenidas con el gel de plaquetas y el control, las pacientes intervenidas de tumorectomía sin gel de plaquetas. El periodo de seguimiento medio es de 2 años a partir de la cirugía.

5.2.Población de Estudio

Pacientes sometidas a tumorectomía por neoplasia de mama benigna y maligna de la Unidad de Patología Mamaria, del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, entre diciembre 2008 a marzo 2010. El número de pacientes incluidas en el estudio fueron 64, siendo 34 casos y 30 controles.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión
Carcinomas unilaterales candidatos a tratamiento quirúrgico conservador (cualquier tipo histológico)
Neoplasias benignas unilaterales candidatas a tumorectomía (cualquier tipo histológico)
Neoplasias independientes de la afectación ganglionar (N0,N1,N2 y N3)
Cualquier volumen mamario
Aceptación voluntaria de participar en el estudio y firma del consentimiento informado
Criterios de Exclusión
Multicentricidad
Infección activa en la zona quirúrgica
Alteraciones de la coagulación o toma de anticoagulantes
Ausencia de un entorno personal y social propicio para el control y seguimiento de las pacientes
Enfermedad psiquiátrica o condición personal que no permita la comprensión o aceptación de participar en el estudio.

5.4. Plan de trabajo

El estudio se ha protocolizado de la siguiente manera:

5.4.1.PROTOCOLO PREOPERATORIO DE LOS CASOS

Primera visita con el cirujano de a Unidad de Patología Mamaria

Una vez diagnosticada la lesión y presentada en el comité de tumores de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital para consensuar el tratamiento, se evalúa la lesión mediante la solicitud de una resonancia magnética nuclear. Ésta, junto con las pruebas radiológicas convencionales, la ecografía mamaria y la mamografía, orientaran sobre el volumen de la lesión. Si las características del tumor cumplen los parámetros de inclusión, se propondrá a la paciente la posibilidad de entrar como caso en el grupo de estudio.

En la primera visita con el cirujano, la paciente y su familiar o acompañante, son informados del diagnóstico de la lesión, de las opciones quirúrgicas, así como del estudio y del protocolo de seguimiento. Si el paciente acepta libremente participar en el estudio, firma el consentimiento informado diseñado especialmente para el estudio (ejemplar mostrado a continuación). Si el mismo acompañante coincide que será el donante de las plaquetas, también firma el consentimiento informado de la donación y se le acompaña al Banco de Sangre y Tejidos del Hospital, donde se le explica en que consistirá el procedimiento de plaquetoaféresis y se asegura que cumpla los criterios de inclusión. Si el acompañante de la paciente no es el donante, la paciente escoge a otro donante familiar o no, que otro día previo a la cirugía,

acude al Banco de Sangre y Tejidos donde se le informará del protocolo y firmará el consentimiento informado (ejemplar también mostrado a continuación).

CONSENTIMENT INFORMAT

ASSAIG CLÍNIC: VALORACIÓ DE LA RECONSTRUCCIÓ VOLUMÈTRICA DE LA MAMA AMB GEL DE PLAQUETES DE DONANT SA AL·LOGÈNIC , EN EL TRACTAMENT QUIRÚRGIC DE LES NEOPLÀSIES DE MAMA

Servei de Cirurgia General
Servei d'Hematologia
Servei de Radiologia
Servei d'Oncologia
Servei de Radioteràpia
Infermeria de la Unitat de Patologia Mamària

Hopsital Germans Trias i Pujol

Mitjançant tècniques mínimament invasives consistents en la tumerectomia i estudi del gangli centinella, podem aconseguir ressecció de la lesió neoplàssica conservant l'estructura de la mama original. Però, freqüentment apareixen deformitats estètiques, degut a que la cavitat que queda després de la tumerectomia és un espai buit que no s'omple amb cap substància que li pugui oferir volum per a mantenir l'organoestructura.

D'altra banda, sabem que les plaquetes juguen un paper fonamental en el procés reparador de qualsevol ferida, sigui quina sigui la seva etiologia.

És per aquest motiu, que per evitar la deformitat estètica i afavorir la cicatrització de la mama, el Servei de Cirurgia General, amb col.laboració amb els Servei esmentats anteriorment, està realitzant un assaig clínic. Aquest consisteix en la incorporació d'una quantitat determinada de plaquetes en el llit de la ferida de la tumerectomia. Aquestes plaquetes son extretes d'un donant viu sa, amb la intenció d'activar la proliferació cel.lular ràpida i reconstruir de manera immediata el volum mamari, per tal d'evitar les retraccions i deformitats secundàries a la cirurgia.

Això impica, que la candidata és una pacient amb neoplasia de mama unilateral que requereix tractament quirúrgic conservador. Es requereix d'un donant al·logènic sa, emparentat o no, per a obtenir una dosis de plaquetes mitjançant un procés de plaquetoafèresis.

Les millores potencials que derivarien d'aquest estudi: imatge corporal, incorporació precoç a les activitats de la vida diària i un descens dels processos reconstructius necessaris després d'aquests tipus de cirurgia; fan d'aquest estudi un projecte novedós, atractiu i d'amplia implicació social.

En aquest sentit, ens agradaria contar amb el seu consentiment per participar en aquest assaig clínic. La seva participació és totalment voluntària.

Afegir, que les dades obtingudes al llarg de l'estudi seran tractades de forma confidencial, seguint l'establert per la Llegislació vigent (Llei 15/99 de Protecció de Dades de Caràcter Personal)

DECLARACIÓ DEL PARTICIPANT

Se m'ha explicat l'estudi descrit anteriorment i voluntàriament accepto participar-hi.

Signatura del participant _____

Signatura del Metge que informa _____

Data _____

		DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO		
		Revisión: 01	Fecha:	Modificación: Creación del documento

L029 / A

Apellidos :
Nombre :
Nº Historia clínica	Fecha:

Procedimiento médico recomendado: **AFÉRESIS**

Finalidad

La aféresis es un proceso empleado para extraer un componente sanguíneo destinado a la transfusión o para el tratamiento de algunas enfermedades que precisan la eliminación de un componente patológico de la sangre.

Descripción del proceso

El procedimiento de aféresis consiste en conectar por vía venosa (1-2 accesos) al donante o al paciente a una máquina separadora de células, mediante un equipo de bolsas y tubos de recolección estériles. La sangre llega al separador celular, donde se procesa y se selecciona el producto a recolectar, el resto de la sangre es devuelta al paciente o donante. Según el tipo de máquina de recolección y el producto que se pretende obtener la aféresis puede durar entre 3 y 5 horas.

En ocasiones es necesario repetir el proceso más de un día consecutivo.

Los criterios de selección del donante son los mismos establecidos para la donación de sangre.

Este procedimiento se realiza bajo la supervisión de personal médico y de enfermería con experiencia en este tipo de donación.

Periódicamente se realizan una serie de controles de la donación como pulso, tensión, estado general del donante o paciente.

Efectos secundarios

- Durante las aféresis los efectos secundarios más frecuentes son los calambres musculares, que se solucionan con cierta facilidad suministrando calcio.
- Otros efectos secundarios de muy baja frecuencia son: hipotensión debido a la circulación extracorpórea, malestar general o síncope.

RIESGOS PERSONALIZADOS

Derivados de la situación particular de cada paciente (cumplimentar si procede):.....

.....

· Declaración del enfermo/donante:

He sido informado por el médico abajo mencionado de:

- las ventajas e inconvenientes del procedimiento arriba indicado
- las posibles alternativas al mismo
- que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento

He comprendido la información recibida y podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

Nombre.....

.....

Firma:

.....

.....

Pruebas y preparación preoperatorias:

- Laboratorio (Hemoglobina, Hematocrito, Plaquetas, Tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina parcial activado, Urea, Creatinina)
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma
- Ecografía mamaria, Mamografía, RMN (resonancia magnetica nuclear) mamaria.
- Reserva sanguínea y pruebas cruzadas.
- La paciente tendrá que seguir las pautas de actuación establecidas por el comité de tumores de mama, para la localización de la lesión en caso de no ser palpable (ROLL (localización radioguiada de lesiones ocultas), guía metálica) y el marcaje del ganglio centinela según el protocolo vigente.
- Fotografía digital previa a la intervención en 3 proyecciones de ambas mamas(frente, perfil y oblicua) en una habitación con luz artificial con una talla verde de fondo con una cámara digital modelo Sony Reflex de 10 megapixels.

Una vez completado el estudio preoperatorio, junto con la visita anestésica realizada y apta para la cirugía, se programará la intervención quirúrgica, con el tiempo suficiente para la preparación del proceso de plaquetoféresis del donante.

Todas las anotaciones clínicas quedan registrados en un cuaderno de recogida de datos diseñado para el estudio (ejemplar mostrado a continuación)

3.3 Tamaño del tumor:

- Tamaño pre-operatorio: _____ cm
 Tamaño de la pieza quirúrgica extirpada: _____ cm³

3.4 Localización del tumor:

1 <input type="checkbox"/> MD (mama derecha)		2 <input type="checkbox"/> MI (mama izquierda)	
<input type="checkbox"/>	OSE	<input type="checkbox"/>	OSE
<input type="checkbox"/>	OSI	<input type="checkbox"/>	OSI
<input type="checkbox"/>	UCS	<input type="checkbox"/>	UCS
<input type="checkbox"/>	UCE	<input type="checkbox"/>	UCE
<input type="checkbox"/>	RA	<input type="checkbox"/>	RA
<input type="checkbox"/>	CIE	<input type="checkbox"/>	CIE
<input type="checkbox"/>	CI	<input type="checkbox"/>	CI
<input type="checkbox"/>	UCInf	<input type="checkbox"/>	UCInf
<input type="checkbox"/>	UCI	<input type="checkbox"/>	UCI
<input type="checkbox"/>	PA	<input type="checkbox"/>	PA

CBE: Cuadrante superior externo; **OSI:** Cuadrante superior interno; **UCS:** Unión cuadrantes superiores; **RA:** Retrocáncor; **UCE:** Unión cuadrantes externos; **CI:** Cuadrante inferior interno; **CIE:** Cuadrante inferior externo; **UCInf:** Unión cuadrantes inferiores; **UCI:** Unión cuadrante internos; **PA:** Prolongación axilar.

3.5 Tipo de tumor:

- Carcinoma infiltrante
 Carcinoma ductal in situ
 Otros, especificar: _____

3.6 Palpable: 1 Si 2 No

3.7 Presencia de microcalcificaciones: 1 Si 2 No

3.8 Lesiones múltiples: 1 Si 2 No

3.9 Presencia de afectación ganglionar: 1 Si 2 No

➤ En caso afirmativo, Nº de ganglios afectados: _____

Página 3

3.10 Afectación cutánea: 1 Si 2 No

3.11 Invasión vascular: 1 Si 2 No

3.12 Invasión perineural: 1 Si 2 No

3.13 Determinación de receptores

- Estrógenos positivo
 Progesterona positivo
 ERB-2 positivo

4. CARACTERÍSTICAS DE LA TUMORECTOMÍA PRACTICADA

(Referente a la tumorectomía indicada en la pregunta 1)

4.1 Vaciamiento axilar: 1 Si 2 No

4.2 Ganglio centinela: 1 Si 2 No

4.3 Necesidad de administración previa de tratamiento neo-adyuvante: 1 Si 2 No

➤ En caso afirmativo, especificar cuál: _____

4.4 Márgenes libres de resección: 1 Si 2 No

➤ En caso afirmativo, indicar distancia del tumor al borde de la pieza: _____ mm

➤ En caso negativo, ¿re-operación?

1 Si, indicar tipo: 1 Mastectomía 2 Ampliación de márgenes

2 No

Página 4

UTILIZACIÓN DE RECURSOS DURANTE LA INTERVENCIÓN

(No se registran los recursos empleados antes de la intervención por ser los mismos en los días grupos de pacientes)

5. CUANTIFICACIÓN DE RECURSOS DURANTE LA INTERVENCIÓN

(Referente a la tumorectomía indicada en la pregunta 1)

5.1 Tiempo en quirófano: | | | | | min
(Tiempo solo del acto quirúrgico)

5.2 Pruebas necesarias en la intervención:

- Rx pieza quirúrgica
- AP intraoperatoria
- Otras: especificar _____

5.3 Marcaje preoperatorio:

- Marcaje guía metálica
- R.O.L.L.
- Otras: especificar _____

5.4 Equipo de profesionales sanitarios requerido en quirófano:

Profesional sanitario en quirófano

Cirujano	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	Nº: ____
Patólogo	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	Nº: ____
Anestesiista	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	Nº: ____
Enfermera	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	Nº: ____
Auxiliar de enfermera	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	Nº: ____
Otros (especificar): _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No	Nº: ____

Página 3

6. CUANTIFICACIÓN DE RECURSOS DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

6.1 Estancia hospitalaria pre-operatoria: SI No

► En caso afirmativo, indicar días y planta: | | | | | días, Planta _____

6.2 Estancia hospitalaria post-operatoria en planta cirugía: | | | | | días

6.3 Estancia hospitalaria post-operatoria en UCI:

- SI, especificar días: | | | | | días
- No

6.4 Complicaciones aparecidas durante la estancia hospitalaria: SI No

► En caso afirmativo, indicar cuales y el tratamiento necesario:

- Hematoma grave mamario
Tratamiento: Reintervención SI No
Otras, especificar _____

- Infección
Tratamiento: Desbridamiento SI No

Antibióticoterapia SI No
► En caso afirmativo, indicar tipo antibiótico y duración: _____

- Otras, especificar cuál y tratamiento: _____

Página 4

PARTE 2 . INFORMACIÓN A PARTIR DE ENTREVISTA CON PACIENTE

Fecha alta hospitalaria | | | | (día) | | | | (mes) | | | | | | (año)
 Fecha de la entrevista | | | | (día) | | | | (mes) | | | | | | (año)

UTILIZACIÓN DE RECURSOS AL ALTA

7. PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS DESTINADOS AL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN RELACIÓN AL TUMOR EXTIRPADO

7.1 Especifique el número y tipo de pruebas realizadas para el seguimiento de la paciente:

Nombre del procedimiento	Periodicidad después de la intervención			
	1 mes	3 meses	1 año	1-2 años
Ecografía				
Mamografía				
Otros (especificar)				

Indicar número de veces del procedimiento para cada periodo.

7.2 Administración de radioterapia complementaria a la tumorectomía: Sí No
 ► En caso afirmativo, describir al tipo de radioterapia: _____

7.3 Tratamiento con:

- Tamoxifeno
 ► Especificar dosis y duración del tratamiento: _____
- Arimidex
 ► Especificar dosis y duración del tratamiento: _____
- Otros, especificar _____
 ► Especificar dosis y duración del tratamiento: _____

Página 7

B. VISITAS DESTINADAS AL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN RELACIÓN AL TUMOR EXTIRPADO

8.1 Especifique el número de visitas y el profesional sanitario implicado:

Profesional sanitario	Periodicidad después de la intervención			
	1 mes	3 meses	1 año	1-2 años
	<i>Indicar número de visitas para cada periodo</i>			
Cirujano				
Oncólogo				
Psicooncólogo				
Enfermera				
Otros (especificar)				

8.2 ¿La paciente ha tenido que visitarse en urgencias después de la intervención? Sí No
 ► En caso afirmativo, especificar cuantas veces desde el momento del alta hospitalaria _____

9. APARICIÓN DE RECIDIVAS

9.1 Especifique si han aparecido recidivas: Sí No. En caso afirmativo especificar:

Tipo recidiva (local o sistémica)	Tiempo transcurrido después de la intervención	Necesidad de hospitalización/Días	Tratamiento necesario
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Número de días: _____	
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Número de días: _____	
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Número de días: _____	

10. COMPLICACIONES APARECIDAS DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN

10.1 Especifique si han aparecido complicaciones: Sí No. En caso afirmativo especificar:

Tipo de complicación	Tiempo transcurrido después de la intervención	Necesidad de hospitalización/Días	Tratamiento necesario
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Número de días: _____	
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Número de días: _____	
		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Número de días: _____	

Página 8

Procedimiento de Plaquetoféresis

La aféresis es un proceso empleado para extraer un componente sanguíneo destinado a la transfusión alogénica dirigida.

Previa a la cirugía de la paciente, 5-7 días antes de la intervención, el facultativo del Banco de Sangre y Tejidos de nuestro hospital, entrevista al donante o donantes de plaquetas, para explicarles en que va a consistir el procedimiento de la plaquetoféresis y realizarles una analítica con hemograma y pruebas serológicas, según se establece en la legislación vigente (España. Real Decreto 1088/2005, Ministerio de Sanidad y Consumo. Boletín Oficial del Estado, 20 de septiembre de 2005, núm. 225, p. 31288-31304).

Además, es importante constatar que no presente alguno de los criterios de exclusión, que son: dificultad de acceso a vía venosa periférica, trombocitopenia o anemia conocida y que no tome antiagregantes ni anticoagulantes.

Las plaquetas al no disponer de HLA (antígeno mayor de histocompatibilidad) no van a generar rechazo, pero por protocolo, si el donante es familiar, deben irradiarse por prevención.

Si las serologías son negativas y el recuento plaquetar es igual o mayor a $150.000 \times 10^9 / L$, se cita al donante o donantes el día previo a la intervención quirúrgica. Si el donante acepta la donación, debe firmar un consentimiento informado de aféresis.

La solicitud de la donación de plaquetas con el fin de obtener un gel de plaquetas, se realizará según el cumplimiento de R-BT-044 (Solicitud de tejidos para implantes) o R-BT-165 (Solicitud de preparación/criopreservación de productos biológicos,

células y tejidos para uso clínico) del Banco de Sangre y Tejidos del Hospital Germans Trias i Pujol.

El procedimiento de aféresis consiste en conectar por vía venosa (1-2 accesos) al donante a una máquina separadora de células, MCS+ Haemonetics® (Figura 12), que contiene un equipo de bolsas y tubos de recolección estériles. Para empezar, se introducen los datos del donante: peso, talla, sexo, altura, hematocrito, número de plaquetas y rendimiento que queremos del producto. El objetivo final de la



Figura 12. BOTEY FERNÁNDEZ, M. Màquina separadora de células, MCS+ Haemonetics®. [fotografía]. Badalona, 2010. Técnica digital. Archivo de la autora.

donación de plaquetoaféresis es la obtención de un producto con un recuento mínimo de plaquetas de $7,5 \times 10^5 - 1 \times 10^6 / \mu\text{l}$.

Cuando la sangre llega al separador celular se inicia el proceso. Inicialmente se centrifuga la sangre total para separar por densidades los diferentes componentes. El plasma que aislado en una bolsa estéril en la parte anterior de la máquina, para posteriormente, emplearlo para desplazar las plaquetas que se hayan centrifugado. Una vez el sensor de fometría detecta que no quedan más plaquetas, finaliza el



Figura 13. BOTEY FERNÁNDEZ, M. Sangre sobrante que se devuelve al donante tras extracción plaquetar. [fotografía]. Badalona, 2010. Técnica digital. Archivo de la autora.

centrifugado, se mezclan de nuevo todos los componentes de la sangre y quedando separado las plaquetas con plasma, el resto de la sangre se devuelve al donante (Figura 13).

Este procedimiento se lleva a cabo tantas veces como la máquina separadora de células necesite para retirar el rendimiento del producto deseado.

Durante todo el proceso, se realiza la supervisión bajo personal médico y de enfermería con experiencia en este tipo de donación. Periódicamente se realizan una serie de controles de la donación, tomando el pulso y la tensión, así como interrogando sobre el estado general del donante.

Por último, las plaquetas pasaran por un filtro leucoplaquetar (Figura 14), por si pudiera quedar algún elemento celular, así se podrá emplear el producto.



Una vez finalizado el procedimiento de plaquetoaféresis, retiraremos la vía de acceso venoso, sellaremos el producto obtenido y recomendaremos al donante que ingiere líquidos.

Las plaquetas se almacenan en el Banco de Sangre y Tejidos del Hospital Germans Trias i Pujol y se tramita su donación bajo la solicitud transfusional el día de la cirugía de la paciente.

Figura 14. BOTEY FERNÁNDEZ, M. Filtro leucoplaquetar.[fotografía]. Badalona, 2010. Técnica digital. Archivo de la autora.

5.4.2.PROTOCOLO INTRAOPERATORIO DE LOS CASOS

Será necesaria la profilaxis antibiótica mediante la administración de 1 gr de amoxicilina-clavulánico endovenoso (o Clidamicina o Eritrocina en caso de alergias) antes de la intervención.

Se realiza la tumorectomía con márgenes de seguridad realizándose comprobación radiológica de la pieza quirúrgica intraoperatoriamente. Posteriormente se procede al estudio del ganglio centinela, y si el resultado de la anatomía patológica intraoperatoria, es positiva, se completa el vaciamiento ganglionar de la axila. Si vamos a utilizar gel de plaquetas para la sustitución volumétrica tras la tumorectomía, no podemos realizar el vaciamiento axilar a través de la misma incisión de la tumorectomía, se debe realizar un nuevo abordaje axilar, para no comunicar ambos lechos quirúrgicos.

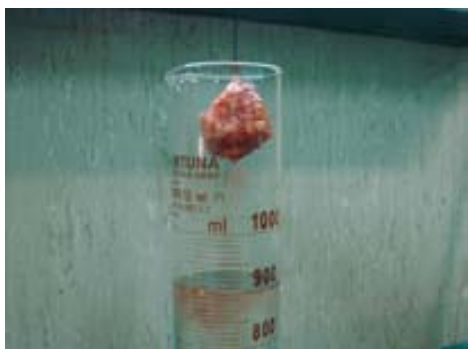


Figura 15. BOTEY FERNÁNDEZ, M. Método de cálculo del volumen de la pieza quirúrgica.[fotografía]. Badalona, 2010. Técnica digital. Archivo de la autora.

Una vez calculado el volumen de la pieza de tumorectomía con los márgenes, mediante la inmersión en solución salina en una probeta de 900cc midiendo el volumen desplazado (Figura 15), se solicitará al Banco de Sangre y Tejidos del Hospital Germans Trias i Pujol, el PRP.

La preparación del gel plaquetar, se realiza añadiendo cloruro cálcico al concentrado de plaquetas, en una proporción del 10%. La cantidad de PRP empleada será del orden de 2.5 del volumen de la tumorectomía calculada por inmersión. Para la mezcla se emplea un recipiente de porcelana esterilizado que se coloca en un calefactor de agua cubierto por tallas estériles, de

manera que el agua a 37°C cubre sólo externamente, la práctica totalidad del recipiente sin sumergirlo. A los minutos se obtiene la consistencia de gel y adhesividad deseada.

Una vez creado el gel (Figura 11), se deja unos segundos para que libere el suero que se desecha y el cirujano introduce el gel compacto en el lecho de la tumorectomía. A continuación se cierra la herida herméticamente realizando una sutura del subcutáneo con puntos sueltos de vycril 5/0 y cianocrilato en la piel (Figura 16).

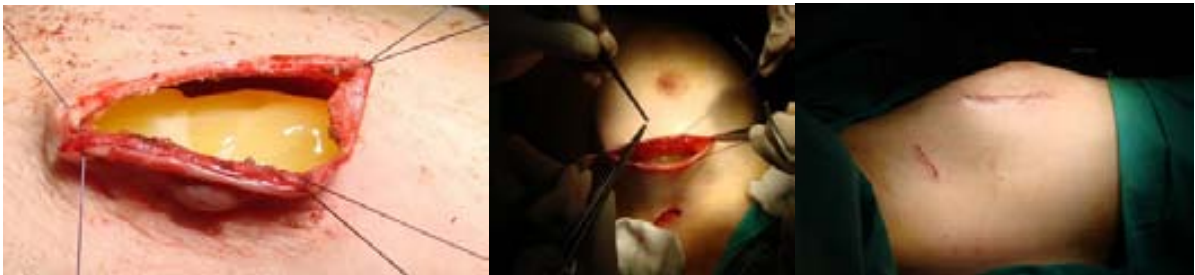


Figura 16. BOTEY FERNÁNDEZ, M. Introducción del gel de plaquetas en el lecho de la tumorectomía y sutura hermética de la piel.[fotografía]. Badalona, 2010. Técnica digital. Archivo de la

En el cuaderno de datos de la paciente anotaremos el volumen de la tumorectomía y el volumen de gel de plaquetas empleado.

5.4.3. PROTOCOLO POSTOPERATORIO DE LOS CASOS

Durante el ingreso en planta se recogen las incidencias relacionadas con la cirugía en el cuaderno de datos de cada paciente para evaluar posteriormente posibles complicaciones de la nueva técnica quirúrgica.

Tras el alta hospitalaria, se seguirán el régimen de visitas y pruebas que se muestran seguidamente en la tabla 4 y 5. En cada visita se irán registrando en el cuaderno de datos de cada paciente las posibles complicaciones de la cirugía que puedan acontecer y los datos que serán útiles para el análisis de resultados.

Periodicidad	Número visitas Cirujano	Número visitas Oncólogo	Número visitas Enfermera
1 mes	2	1	2
3 meses	1	4	1
6 meses	1	4	1
1 año	1	3	1
1-2 años	1	3	1

Tabla 4. Régimen de visitas de seguimiento con los profesionales sanitarios durante los 2 años de seguimiento.

Periodicidad	Ecografía Mamaria	Mamografía	RMN
3 meses	1	0	0
6 meses	1	1	1
1 año	1	1	1
1-2 años	1	1	0

Tabla 5. Régimen de pruebas durante el seguimiento de los 2 años tras la intervención. (RMN Resonancia Magnética Nuclear de la mama)

Así mismo, se realiza un registro fotográfico evolutivo y comparativo en el postoperatori inmediato y al finalizar el estudio.

Al año de la cirugía a todos los casos se les practica una biopsia con BAG (biopsia con aguja gruesa) de la zona donde se implantó el gel de plaquetas, con la intención de estudiar el tipo de tejido que aparece en la zona de la tumorectomía.

Al finalizar los 2 años de seguimiento se les pasa una encuesta de satisfacción a las pacientes, especialmente adecuada para el estudio (ver apartado recogida de datos).

5.4.4. PROTOCOLO DE LOS CONTROLES

Los controles son pacientes que fueron diagnosticadas de neoplasia de mama candidata a tratamiento quirúrgico conservador, entre diciembre 2008 a Marzo 2010, en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, que no cumplieron los criterios de inclusión del estudio de gel de plaquetas o bien libremente decidieron no participar en el.

Tras evaluación por el comité de tumores se intervinieron de forma programada realizándose una tumorectomía convencional con biopsia del ganglio centinela o vaciamiento axilar ganglionar, según protocolo.

En la historia clínica digitalizada de cada paciente del hospital, quedaban reflejadas las complicaciones postoperatorias y durante su seguimiento en consultas.

El régimen de consultas con los profesionales sanitarios y las pruebas realizadas se reflejan en las tablas 6 y 7.

Periodicidad	Número visitas Cirujano	Número visitas Oncólogo	Número visitas Enfermera
1 mes	2	1	2
3 meses	1	4	1
6 meses	1	4	1
1 año	1	3	1
1-2 años	1	3	1

Tabla 6. Régimen de visitas de seguimiento con los profesionales sanitarios durante los 2 años de seguimiento

Periodicidad	Ecografía Mamaria	Mamografía	RMN
3 meses	0	0	0
6 meses	0	0	0
1 año	0	1	0
1-2 años	0	1	0

Tabla 7. Régimen de pruebas durante el seguimiento de los 2 años tras la intervención. (RMN Resonancia Magnética Nuclear de la mama)

A los 2 años de la intervención se les cita a la consulta del cirujano para pasarles la misma encuesta de satisfacción que a los casos.

5.4.5. RECOGIDA DE DATOS

Para la obtención de los datos, tanto de los casos como de los controles, se elaboraron dos formularios. Un cuaderno de recogida de datos (mostrado previamente en el capítulo 5.4.1. Protocolo preoperatorio. Pruebas y preparación preoperatorias) y un cuestionario de calidad de vida (se muestra a continuación, en el capítulo 5.4.5.2)

El cuaderno de recogida de datos estaba estructurado en 2 partes. La primera parte aporta información del paciente a partir de la historia clínica y la segunda parte información a partir de la entrevista con la paciente al año de la intervención.

5.4.5.1 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

La primera parte está formado por varios apartados que detallamos seguidamente: Grupo que pertenece el paciente (Grupo casos plaquetas o grupo control), características del tumor, características de la tumorectomía practicada, cuantificación de recursos durante la intervención y cuantificación de recursos durante la estancia hospitalaria. En el apartado de características del paciente se registra la edad, la posibilidad de embarazo durante la intervención, las tumorectomías previas si existieran con la fecha de la intervención y las comorbilidades según el índice de Charlson (Tabla 8).

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardiaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)	
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) = -----

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

Tabla 8. Índice de Comorbiliadad de Charlson (254)

Dentro de la primera parte del cuaderno de recogida de datos, en el apartado características del tumor, se registra como se diagnosticó el tumor, si por biopsia por punción aguja gruesa (BAG) o por otros métodos (Core-Biopsia o PAAF (punción por aguja fina)). El estado patológico del tumor si es maligno, según la clasificación

T.N.M., el tamaño del tumor preoperatorio según la iconografía en centímetros (cm) y el tamaño de la pieza quirúrgica también en cm, la localización del tumor en los cuadrantes del mama, el tipo histológico de tumor (carcinoma infiltrante, carcinoma in situ u otro tipo), si es o no palpable, la presencia o no de microcalcificaciones, de lesiones múltiples, la afectación ganglionar axilar y en caso afirmativo, el número de ganglios afectados, la afectación cutánea del tumor, la invasión vascular, perineural y la presencia de receptores positivos (Estrógenos, progesterona y ERB-2 positivo).

Siguiendo con la recogida de datos de esta primera parte, en el apartado características de la tumorectomía practicada, registramos si ha sido positiva la biopsia del ganglio centinela y si se ha practicado vaciamiento ganglionar axilar. Si los márgenes de resección han sido negativos, y en caso de ser positivos, si ha requerido reintervención (ampliación de márgenes o mastectomía). Además en este apartado, también anotamos si ha necesitado tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y que régimen ha seguido.

En el apartado de cuantificación de recursos durante la intervención, valoramos el tiempo invertido en la cirugía en el quirófano (en minutos), las pruebas intraoperatorias requeridas (radiografía de la pieza quirúrgica, biopsia peroperatoria y otras si han sido necesarias), si se ha empleado marcaje preoperatorio con guía metálica con ROLL (radioguided occult lesion localization), el equipo sanitario necesario durante la intervención (número de cirujanos, anatomopatólogos, anestesistas, enfermeras, auxiliares de enfermería y otros especialistas a detallar).

En el apartado de cuantificación de recursos sanitarios durante la estancia hospitalaria, recogemos los días de ingreso preoperatorios y tras la cirugía, así como las complicaciones que han aparecido en el postoperatorio inmediato previo al alta, entre las complicaciones destacamos si ha presentado un hematoma grave, si por ello ha requerido reintervención o bien se ha tomado una actitud expectante y

conservadora, si ha presentado signos locales de infección y si se ha iniciado tratamiento antibiótico empírico. Del mismo modo en texto libre se anotan otras complicaciones o incidencias que pudieran acontecer antes del alta hospitalaria.

En la segunda parte del cuaderno de recogida de datos de las pacientes se anota la fecha de la entrevista pasado un año del día de la intervención, el número y el tipo de pruebas iconográficas realizadas durante el seguimiento postoperatorio, así como el número de visitas con los diferentes profesionales sanitarios realizadas, régimen detallado en el protocolo postoperatorio. También se informa del tipo y duración del tratamiento adyuvante que ha seguido la paciente en cuanto a radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. Así mismo, anotamos si se han detectado recidivas durante el periodo de seguimiento y de nuevo, las complicaciones que pudieran haber surgido tras el alta hospitalaria. Se registra el tipo de complicación, el tratamiento requerido y la necesidad o no de hospitalización. Por último, para finalizar con este primer formulario de recogida de datos, dejamos un espacio para texto libre al final para observaciones adicionales al cuestionario.

5.4.5.2 CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (SF-36, FACT-B, Body Image Scale)

El otro formulario es el cuestionario de calidad de vida (36 ítems), diseñado específicamente para este estudio. Consta de 3 partes con preguntas similares a la de los cuestionarios de calidad de vida SF-36 (Short Form 36 Health Survey) (255), FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer) (256) y Body Image Scale (257).

En el cuestionario SF-36, se recoge información de la situación emocional, vitalidad, actividad social y estado mental, con el cuestionario FACT-B se anotan datos de bienestar funcional y social y finalmente valoramos que percepción subjetiva tiene la paciente de su imagen corporal con la escala de Body Image. Dichos cuestionarios se muestran a continuación.

**MEDICAL OUTCOME STUDY FORM 36(SF-36):
SUBSCALES AND QUESTIONS**

EMOCIONAL

Durante las últimas 4 semanas has presentado alguno de los problemas siguientes en tu trabajo o en tus actividades diarias como consecuencia de tu estado de ánimo (por estar deprimida o ansiosa?)

Dedicas menos tiempo al trabajo o a otras actividades diarias habituales	SI	NO	IGUAL	Algo menos
Rindes menos de lo que te gustaría	SI	NO	IGUAL	Algo menos
Trabajas o realizas actividades diarias habituales con la misma delicadeza o cuidado que antes	SI	NO	IGUAL	Algo menos

VITALIDAD

Durante el último mes ...

Te sientes con la misma energía y dinamismo	SI	NO	IGUAL	Algo menos
Rindes menos de lo que te gustaría	SI	NO	IGUAL	Algo menos
Trabajas o realizas actividades diarias habituales con la misma delicadeza o cuidado que antes	SI	NO	IGUAL	Algo menos

ACTIVIDAD SOCIAL

Durante el último mes.....

Como afecta tu estado emocional y estado físico en las actividades familiares, con amigos, vecinos... (Te ha afectado tu relación con ellos)	MUCHO	BASTANTE	IGUAL	POCO	NA
Como afecta tu estado emocional y estado físico en las actividades familiares, con amigos, vecinos... (En tiempo que dedicas menos)	MUCHO	BASTANTE	IGUAL	POCO	NA

ESTADO MENTAL

Cuanto tiempo durante el último mes te has sentido.....
(Valora del 0 al 10: 0 poco tiempo, 10 mucho tiempo)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eres una persona nerviosa											
Te sientes deprimida, hundida											
Has sentido paz y tranquilidad											
Te sientes desanimada											
Eres feliz											

SUBSCALES OF THE FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CANCER THERAPY-BREAST (FACT-B)

BIENESTAS FUNCIONAL

(Valora del 0 al 10 , siendo 0 nada y 10 mucho)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Me siento capaz de trabajar (también en tareas domésticas)											
Mi trabajo (incluido el doméstico) me llena											
Soy capaz de disfrutar de la vida											
He aceptado mi enfermedad											
Duermo bien											
Me siento contenta con la calidad de vida que tengo ahora											
Disfruto con las actividades que hago para divertirme											

BIENESTAR SOCIAL

(Valora del 0 al 10 , siendo 0 nada y 10 mucho) (0 es una valoración negativa, 10 es positiva)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tengo Soporte emocional familiar											
Me siento distante con mis amigos											
Tengo soporte de amigos y familiares											
Mi familia ha aceptado mi enfermedad											
La comunicación con mi familia de mi enfermedad es pobre											
Me siento cerca de mi pareja o persona que tengo más próxima											
Estoy satisfecha con mi vida sexual											

BODY IMAGE SCALE ITEMS

(Valora del 0 al 10 , siendo 0 nada y 10 mucho) (0 es una valoración negativa, 10 es positiva)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Me siento llena											
Me gusta como me quedan las camisas/ jerséis											
Me gusta como me queda el bañador											
Mi sujetador me queda bien, me siento bien											
Me siento atractiva											
Pienso en cáncer cuando me miro los pechos											
Me gusta la apariencia de mis pechos											
A mi pareja le gusta la apariencia de mis pechos											
Me siento con confianza durante la actividad sexual por la apariencia de mis pechos											

¿ESTÁ SATISFECHA CON EL RESULTADO DE LA RECONSTRUCCIÓN VOLUMÉTRICA MAMARIA CON GEL DE PLAQUETAS? Puntúe del 0 al 10

Los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos Microsoft Access (2010).

Los ítems y escalas fueron puntuados de forma que a mayor puntuación mejor era el estado de salud de las pacientes, y estas puntuaciones se transforman a una escala de 0-100 mediante la fórmula:

$$\text{Escala transformada} = \left[\frac{\text{Puntuación real cruda} - \text{puntuación cruda más baja posible}}{\text{Máximo recorrido posible de la puntuación cruda}} \right] * 100$$

Debido a que los cuestionarios fueron adaptados de los originales en inglés, además de la adaptación de las escalas, no fue viable llevar a cabo el indicador asociado a estos cuestionarios de calidad de vida. Es por ello que se ha diseñado una puntuación propia para este estudio experimental.

Además de la calidad de vida se incluyeron en el estudio las valoraciones de la 'satisfacción' de la intervención tanto de la paciente como del cirujano, aunque sólo de los pacientes del grupo control intervenidos con gel de plaquetas. Así pues, como resultado tendremos indicadores globales (3 correspondientes a los cuestionarios previamente mencionados y 2 de satisfacción, del paciente y del cirujano).

5.4.5.3. ICONOGRAFÍA Y BIOPSIA DE LAS PACIENTES

A continuación, en una tabla adjunta, registraremos los resultados de la biopsia al año de la cirugía de la zona donde se implantó el gel, los hallazgos iconográficos (ecografía, mamografía y resonancia magnética) y las fotografías evolutivas realizadas.

5.5. Análisis de los Costes

El análisis de los costes incluyó el coste asociado a la intervención, a la estancia hospitalaria y los costes en el seguimiento (al alta) asignando un coste unitario a estos recursos. Todos los costes utilizados se refieren a euros del 2011 y provienen de la base de datos de costes e-salud (e-salud 2011) (258).

Los costes unitarios utilizados para el análisis se muestran en la Tabla 9. Los costes mostrados representan la media de las tarifas publicadas disponibles de diversas comunidades autónomas. Para los recursos en los que no se hallaron tarifas publicadas se estimó el coste en base al GRD (Grupo relacionado por el diagnóstico) (259):

- El GRD 258 corresponde a Mastectomía total por neoplasia maligna. Es un GRD quirúrgico que agrupa a pacientes ingresados por neoplasia maligna de mama a los que se les ha practicado una mastectomía simple, ampliada o radical con o sin reconstrucción de mama en el mismo ingreso.
- El GRD 260 corresponde a Mastectomía subtotal por neoplasia maligna. Es un GRD quirúrgico que agrupa a pacientes ingresados por neoplasia maligna de mama a los que se les ha practicado una intervención como: extirpación del tumor sin mastectomía total, cuadrantectomía o biopsia abierta de mama con o sin reconstrucción de mama en el mismo ingreso.

Para el cálculo de los costes de adquisición de los fármacos, se realizó un promedio del coste por unidad de dosis (PVL/unidad) de las diferentes presentaciones disponibles en el mercado, información disponible en la base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF

2011). En la Tabla 10 se muestra el precio por unidad de dosis resultante para cada fármaco utilizado en el estudio.

Para el cálculo del coste del tratamiento neo-adyuvante, se ha supuesto que todos los pacientes cumplieron los ciclos prefijados para cada tipo de tratamiento. Sin embargo, para el cálculo del coste del tratamiento que se administró en el seguimiento, se ha considerado una duración de dos años.

Tanto el coste de las infecciones como para la quimioterapia se basó en el coste de los tratamientos administrados.

INTERVENCIÓN

Producto	Coste	Unidad	Fuente
Tiempo quirófano (min)	630,88	€/hora	eSalud
Gel de plaquetas	500	€/pieza	Banc de Sang i Teixits de l'Hospital Germans Trias i Pujol
Marcaje Guía Metálica	186,05	€/prueba	eSalud
ROLL	370,84	€/prueba	eSalud
Rayos-X pieza quirúrgica	57,79	€/prueba	eSalud
Biopsia	208,18	€/prueba	eSalud
Ecografía pieza quirúrgica	114,82	€/prueba	eSalud
Cirujano	39,39	€/hora	eSalud
Instrumentista	24,77	€/hora	eSalud
Aux. de enfermera	13,7	€/hora	eSalud
Médico banco de sangre	39,39	€/hora	eSalud

ESTANCIA HOSPITALARIA

Producto	Coste	Unidad	Fuente
Días hospitalización en cirugía	927,96	€/día	eSalud
Complicación intrahospitalaria: Infección herida	<i>Se calcula el coste según el tratamiento antibiótico recibido</i>		eSalud
Complicación intrahospitalaria: Punción de seroma	2.319	€/procedimiento	eSalud

REOPERACIÓN

Producto	Coste	Unidad	Fuente
Mastectomía	6663,54	GRD 258	MSC (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. Registro de altas – CMBD. Disponible en http://pestadistico.msc.es)
Ampliación márgenes	4591,14	GRD 260	MSC (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria. Registro de altas – CMBD. Disponible en http://pestadistico.msc.es .)

SEGUIMIENTO

Producto	Coste	Unidad	Fuente
Pruebas de seguimiento			
Ecografía	54,35	€/prueba	eSalud
Mamografía	59,52	€/prueba	eSalud
RMN	342,61	€/prueba	eSalud
Biopsia	201,74	€/prueba	eSalud
Visitas de seguimiento			
Cirujano	62,22	€/visita	eSalud
Enfermera	16,44	€/visita	eSalud
Cirujano plástico	62,22	€/visita	eSalud
Visita a urgencias	162,88	€/visita	eSalud
Radioterapia	109,7	€/sesión	eSalud
Quimioterapia	<i>Se calcula el coste según el tratamiento recibido</i>		
Complicaciones al alta hospitalaria: Punción de seroma	2.319	€/procedimiento	eSalud

Tabla 9. Coste Unitario por Intervención, Estancia hospitalaria, Reoperación y Seguimiento.

Tratamiento Neo-Adyuvante	Principio activo y dosis	P.V.L/mg
GEICAM 2006-03	Epirubicin 90mg/m ²	0,2582374
	Ciclofosfamida 600mg/m ²	0,0056264
	Docetaxel 100mg/m ²	4,753698
AC	Adriamicina 50mg/m ²	0,327 8701
	Ciclofosfamida 500mg/m ²	0,0056264
Docetaxel	Docetaxel 100mg/m ²	4,753 698

Tratamiento complicaciones estancia hospitalaria	P.V.L/vial
Tazocel I(4 g/500 mg vial)	14,726956

Tratamiento en el seguimiento		P.V.L/mg
Tamoxifeno	Tamoxifeno 20mg	0,0058225
Anastrozol	Anastrozol 1 mg	1,380 1148
FAC	Fluracilo 600 mg/m ²	0,001 8338
	Adriamicina 50 mg/m ²	0,3278701
	Ciclofosfamida 500 mg/m ²	0,0056264
FEC	Fluracilo 600 mg/m ²	0,001 8338
	Epirubicin 90 mg/m ²	0,2582374
	Ciclofosfamida 600 mg/m ²	0,0056264
TAC	Adriamicina 50 mg/m ²	0,327 8701
	Docetaxel 100 mg/m ²	4,753698
	Ciclofosfamida 500 mg/m ²	0,0056264
Paclitaxel	Paclitaxel 100 mg/m ²	2,1622033
GEICAM 2006-10	F ulvestrant (Faslodex®) 250mg	1,568 0139

Tratamiento en el seguimiento		P.V.L/mg
	Anastrozol 1mg	1,3801148
Trastuzumab	Trastuzumab (Herceptin®) 8mg/Kg - 6 mg/Kg	3,976 818
Triptorelina	Triptorelina (Decapeptyl trimestral®) 11,25 mg/vial	274,56115€ vial
Tratamiento complicaciones al alta		P.V.L/mg
Ibuprofeno	Ibuprofeno 600mg	0,0001506
Acitromicina	Zytromax 500mg	0,0026008
Cloxacilina	Cloxacilina 500mg	0,0002878
Augmentine	Augmentine 875/125 mg	0,2199328 P.V.L/compr

Tabla 10: Costes unitarios (P.V.L/unidad de dosis) de tratamiento.

5.6. Análisis Estadístico de los datos

El análisis descriptivo se ha realizado mediante métodos clásicos del análisis de datos, calculando los porcentajes para variables cualitativas y, la media y desviación típica para variables cuantitativas.

Para comparar los grupos (sin/con gel) de las variables continuas se ha empleado la prueba t de Student y el análisis de varianza (ANOVA), y para las variables categóricas la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Se han utilizado técnicas preliminares a la realización de las pruebas estadísticas para asegurar el cumplimiento de los supuestos estadísticos estándares. En el caso que los supuestos establecidos no se cumplieran, se han realizado pruebas equivalentes que no presentaban dichas limitaciones, como son las pruebas no paramétricas o las transformaciones Box-Cox para asegurar los supuestos. Se ha asumido un nivel de confianza del 95% empleando el paquete estadístico *R 2.13.0*.

6.RESULTADOS

6.1. Resultados clínicos

6.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES :

Se incluyeron 64 pacientes intervenidas de tumorectomía entre Diciembre-2008 y Marzo-2010, de las cuales a 34 de ellas se les había realizado la tumorectomía con gel de plaquetas.

Las características de estas pacientes en cuanto a edad, índice de Charlson y tumorectomías practicadas anteriormente se presentan en la Tabla 11.

	Edad		Índice de Charlson		Tumorectomías anteriores	
	Media (DE)	p	Media (DE)	p	SI (%)/n	p
SIN gel N=30	56,67 (12,68)	0,097	3,23 (1,50)	0,55	10/3	0,33
CON gel N=34	51,74 (10,38)		2,97 (1,93)		2,9/1	

Tabla 11. Características de las pacientes

Pese a que no se detectan diferencias estadísticamente significativas en las características principales (edad, índice de Charlson, tumorectomías anteriores), se observó que tanto la media de la edad como la del índice de Charlson es mayor en pacientes sin gel que en las de con gel. Respecto a tumorectomías anteriores, podemos observar que el 10% de las pacientes sin gel y el 2,9% de los pacientes con gel tuvieron una tumorectomía anterior, aunque sin ser estadísticamente

significativo ($p=0,334$). Se ha observado que ninguna de las pacientes estuvo embarazada en el momento de la intervención.

6.1.2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

A continuación describimos en los diferentes apartados, las características del tumor tanto de los casos (con gel de plaquetas), como de los controles (sin gel de plaquetas).

6.1.2.1. Diagnóstico del tumor

En cuanto al diagnóstico del tumor Tabla 12, tanto en el grupo sin gel como en el grupo con gel, se observó que el diagnóstico del cáncer en la mayoría de pacientes fue mediante biopsia por punción de aguja gruesa (BAG), 28 pacientes del grupo sin gel y 33 del grupo con gel. Hubo una paciente del grupo con gel que se tuvo que recurrir a punción por PAAF y otra del grupo sin gel a la que se le realizaron los dos tipos de punciones BAG+PAAF. Una de las pacientes del grupo sin gel, no requirió punción y exclusivamente se realizó la ecografía (fibroadenoma benigno). Al comparar un grupo con el otro, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,37>0,05$).

	BAG (%)/n	Ecografía (%)/n	PAAF (%)/n	BAG+PAAF (%)/n	p
SIN gel n=30	93,3/28	3,33/1	0/0	3,33/1	0,37
CON gel n=34	97,1/33	0/0	2,9/1	0/0	

BAG: Biopsia por punción aguja gruesa. PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina.

Tabla 12. Diagnóstico del tumor

6.1.2.2. Estadio del Tumor

Respecto al estadio patológico del tumor Tabla 13, se observa que el estadio mayoritario fue el estadio I (IA y IB) y el estadio Ila en ambos grupos. Vemos que la distribución es similar en los dos grupos, además no detectamos diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).

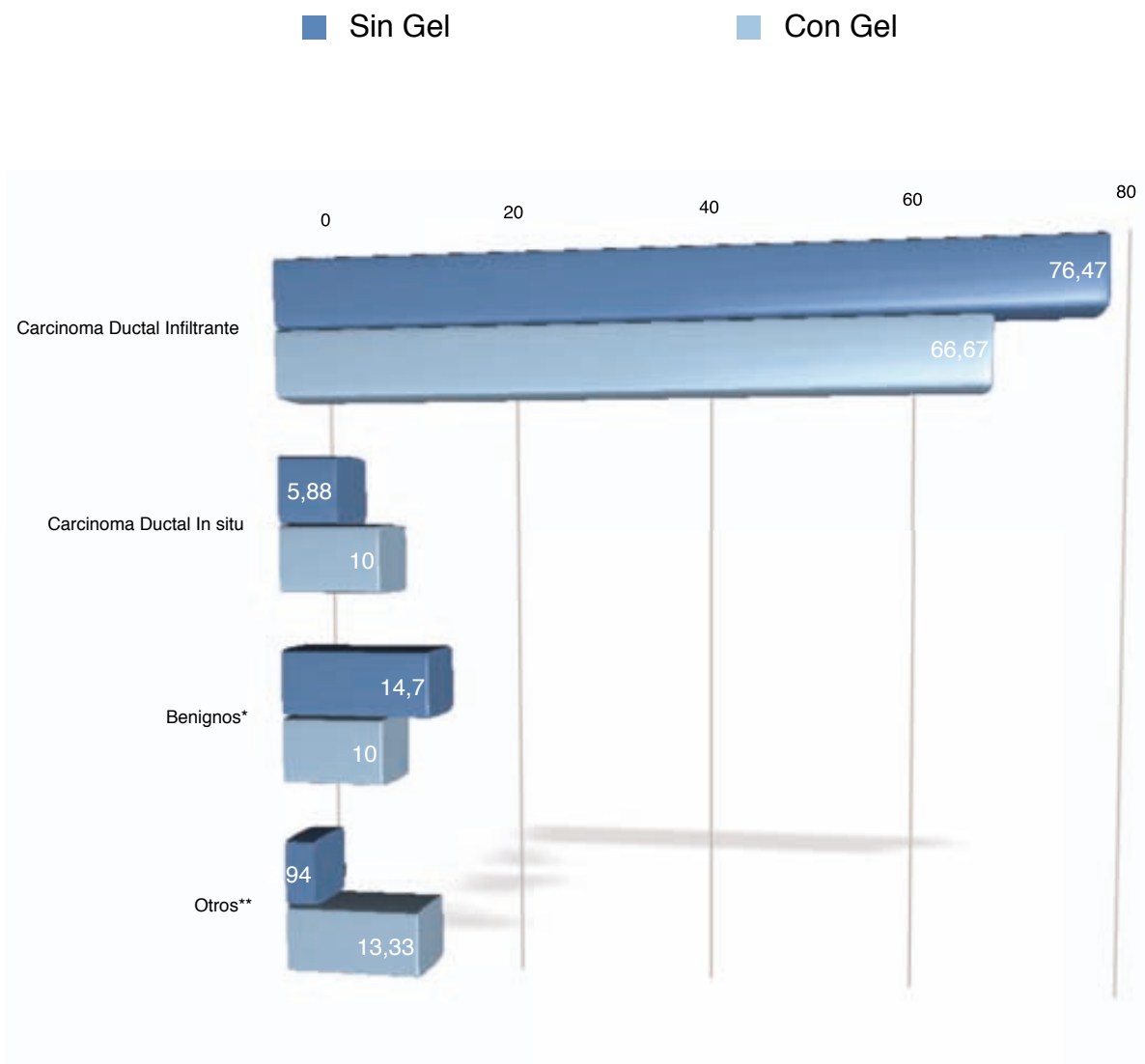
No se han incluido las pacientes con tumor benigno, 4 del grupo sin gel y 5 del grupo con gel de plaquetas.

	Estadio 0 %/n	Estadio I %/n	Estadio Ila %/n	Estadio I Ib %/n	Estadio I Ia %/n	p
SIN gel n=30	3,3/1	46,6/14	23,33/7	10/3	3,3/1	1
CON gel n=34	2,94/1	47,06/16	23,53/8	5,88/2	5,88/2	

Tabla 13. Estadio patológico según clasificación T.N.M (19)

6.1.2.3. Histología del Tumor

La histología del tumor se muestra en la Gráfica 1. La mayoría de pacientes en los dos grupos tenían carcinoma ductal infiltrante. De las pacientes sin gel hubieron 20 (66,67%) pacientes con carcinoma ductal infiltrante, 3 (10%) con carcinoma ductal in situ, 3 (10%) con tumor benigno (2 con fibroadenoma benigno y 1 con tumor de células granulares) y 4 (13,33%) con otros tipos de tumores (phyllodes maligno, carcinoma ductal micropapilar, carcinoma lobulillar infiltrante y carcinoma metaplásico). De las pacientes con gel hubieron 26 (76,47%) pacientes con carcinoma ductal infiltrante, 2 (5,88%) con carcinoma ductal in situ, 5 (14,71%) con tumor benigno (2 con fibroadenoma benigno, 2 con mastopatía fibroquística, y otro con tumor phyllodes) y 1 (2,94%) con algún otro tipo de tumor (medular infiltrante). En ambos grupos, con y sin gel, no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).



Gráfica 1. Histología de los tumores

*Fibroadenoma benigno, Tumor de células granulares, Phyllodes y Mastopatía fibroquística
 **Carcinoma ductal micropapilar, Carcinoma lobulillar infiltrante, Carcinoma metaplástico, Carcinoma medular infiltrante, Phyllodes maligno.

6.1.2.4. Localización del Tumor en la mama

Respecto a la localización del tumor Tabla 14, en el 76,67% de las pacientes sin gel fue en la mama izquierda y en el 55,88% de las pacientes con gel en la mama derecha. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,011$) en cuanto si el tumor estaba en mama izquierda o derecha.

	Mama izquierda (%)/n	Mama derecha (%)/n	p
SIN gel n=30	76,67/23	23,33/7	0,011
CON gel n=34	44,12/15	55,88/19	

Tabla 14. Localización del tumor

Adicionalmente se analizó la localización exacta del tumor (cuadrante). Tal como muestra la Figura 17 y 18, la localización mayoritaria para los dos grupos fue el cuadrante superior externo ($p=0,84$), sin hallar diferencias estadísticamente significativas.

MAMA DERECHA

En cuanto a la localización exacta del tumor en la mama derecha, se observa que, tanto en pacientes con gel como las de sin gel la mayoría de tumores se detectaron en el cuadrante superior externo y la prolongación axilar (CSE), el 31,58% y el 14,29% respectivamente. También se puede observar que en la unión de cuadrantes superiores (UCS) se encuentran el 15,79% de tumores de las pacientes con gel y ninguna de las pacientes sin gel. En cambio, en el cuadrante superior interno (CSI) se encuentran el 28,57% de tumores de las pacientes sin gel y ninguna de las pacientes con gel. Se observa que el 28,57% de tumores de las pacientes sin gel y el 5,26% de los tumores de las pacientes con gel se detectaron en el cuadrante

inferior externo (CIE), el 5,26% de tumores con gel y ninguna de las de sin gel en la unión de cuadrantes inferiores (UCInf) y el 10,53% de las de con gel y ninguna de las de sin gel en el cuadrante inferior interno (CII).

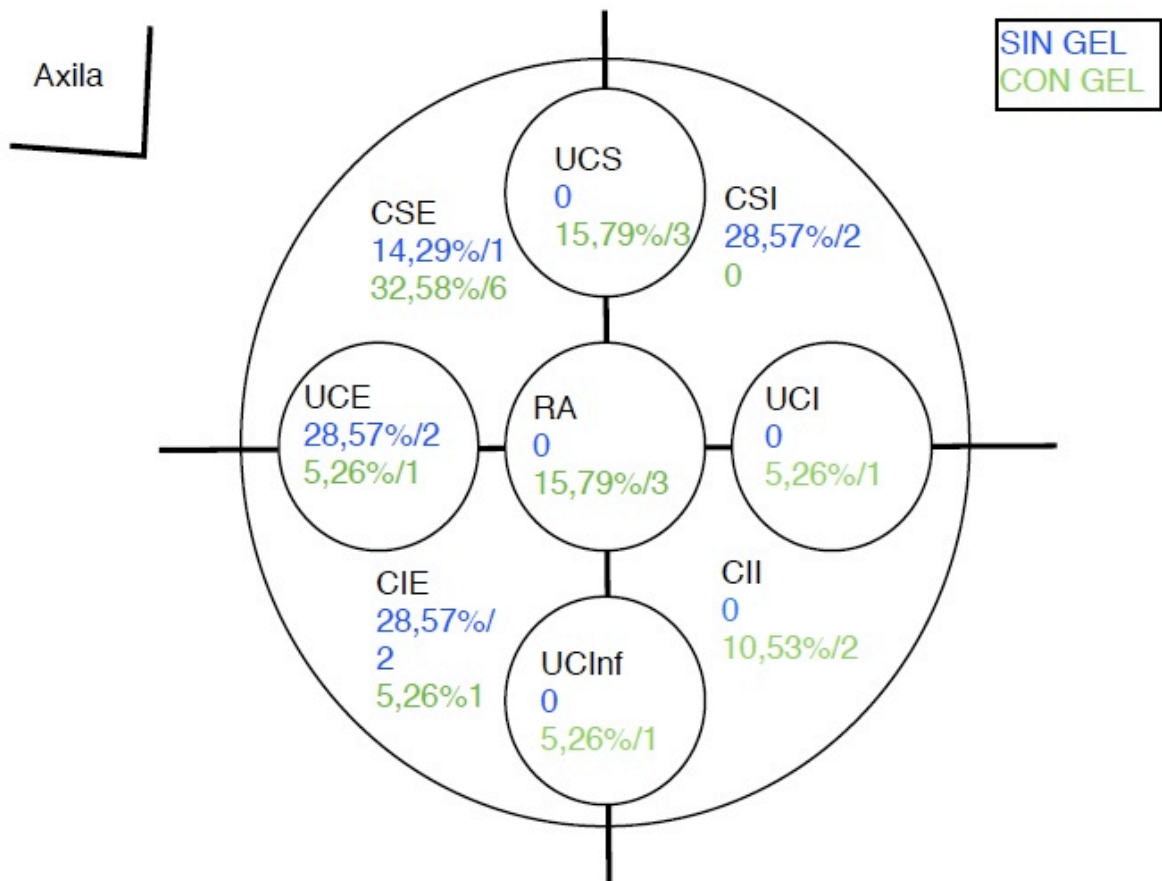


Figura 17. Localización de los tumores por cuadrantes en la mama derecha (en azul: grupo sin gel de plaquetas y en verde el grupo con gel de plaquetas)

CSE: cuadrante superior externo, también se ha coniderado PA: prolongación axilar; CSI: cuadrante superior interno; UCS: unión cuadrantes superiores; RA: retroareolar; UCE: unión cuadrantes externos; CII: cuadrante inferior interno; CIE: cuadrante inferior externo; UCInf: unión cuadrantes inferiores; UCI: unión cuadrante internos

MAMA IZQUIERDA

En la mama izquierda también se observa que la mayoría de tumores se detectaron en el cuadrante superior exterior y la prolongación axilar (CSE*) tanto en las pacientes con gel (40%) como las de sin gel (39,13%). También se puede observar que en la unión de cuadrantes superiores (UCS) se encuentran el 20% de tumores de las pacientes con gel y el 13,04% de las de sin gel. En cambio, en el cuadrante superior interior (CSI) se encuentran el 13,04% de tumores de las pacientes sin gel y 6,66% de las pacientes con gel. Se observa que el 4,35% de tumores de las de sin gel y el 13,33% de las de con gel se encuentran en la unión de cuadrantes exteriores (UCE), el 13,03% de las de con gel y 4,35% de sin gel en la zona retroareolar (RA) y el 6,66% de las de con gel y 8,69% de las de sin gel en la unión de cuadrantes interiores (UCI). Por lo que se refiere a los cuadrantes inferiores, en cuadrante inferior exterior (CIE) no se detectó ningún tumor, el 4,35% de tumores sin gel y ninguno de las de con gel en la unión de cuadrantes inferiores (UCInf) y el 13,04% de las de con gel y ninguno de las de sin gel en el cuadrante inferior interior (CII).

SIN GEL
CON GEL

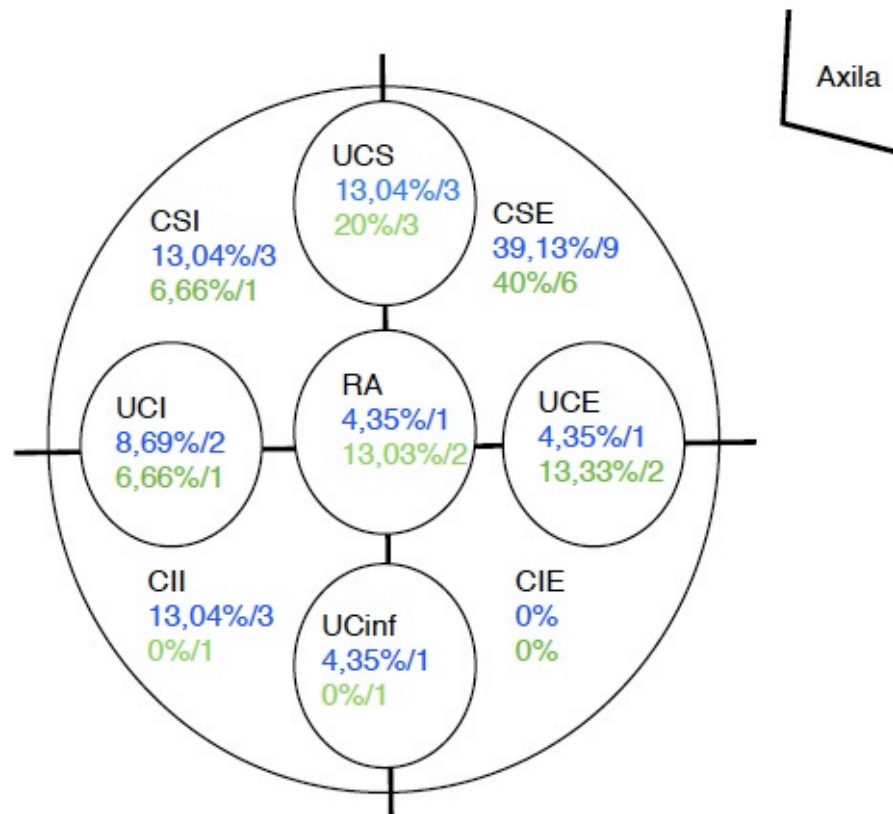


Figura 18. Localización de los tumores por cuadrantes en la mama izquierda (en azul: grupo sin gel de plaquetas y en verde el grupo con gel de plaquetas)

CSE: cuadrante superior externo, también se ha considerado PA: prolongación axilar; CSI: cuadrante superior interno; UCS: unión cuadrantes superiores; RA: retroareolar; UCE: unión cuadrantes externos; CII: cuadrante inferior interno; CIE: cuadrante inferior externo; UCInf: unión cuadrantes inferiores; UCI: unión cuadrante internos

6.1.2.5. Tamaño del Tumor

En cuanto al tamaño (Tabla 15), se midieron dos valores: el tamaño del tumor identificado en la iconografía pre-operatoria (centímetros) y el tamaño del tumor en la pieza quirúrgica extirpada (centímetros). Pese a que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, se observó que la media del tamaño del tumor (por iconografía y en la pieza quirúrgica) en pacientes con gel fue mayor que en

pacientes sin gel. También se detectó que el tamaño del tumor en la pieza quirúrgica extirpada fue de media, menor que el tamaño del tumor por iconografía preoperatoria para los dos grupos.

	Media (DE)	Media(DE)	P
	SIN gel	CON gel	
Tamaño del tumor por iconografía (cm)	1,93 (1,08)	2,07 (1,42)	0,67
Tamaño del tumor en la pieza quirúrgica (cm)	1,76 (1,04)	1,97 (1,25)	0,47

Tabla 15. Tamaño del tumor

Adicionalmente se registró para las pacientes del grupo de plaquetas la relación del volumen de la pieza quirúrgica extirpada y el volumen de plaquetas insertado. El volumen medio de la pieza quirúrgica extirpada fue de 62,82 cm³ (DE 31,36) y el volumen medio de plaquetas 117,94 cm³ (DE 60,01). La media del volumen de plaquetas/volumen de la pieza extirpada fue 1,94.

6.1.2.6. Otras características del Tumor

En la siguiente Tabla 16 se observan las características del tumor en cuanto a si fue palpable, si hubo presencia de micro-calcificaciones, lesiones múltiples, invasión vascular e invasión peri-neural. Tanto en un grupo como en el otro, la mayoría de los tumores fueron palpables. Además, respecto las características del tumor no se detectaron diferencias entre grupos.

	SIN gel N= 30	CON gel N= 34	p
	SI (%) /n	SI (%) /n	
Palpable	60/18	67,65/23	0,6058
Presencia de micro-calcificaciones	10/3	17,65/6	0,4831
Lesiones múltiples (multifocalidad)	3,33/1	11,76/4	0,35
Invasión vascular	0/0	5,88/2	0,494
Invasión perineural	10/3	8,82/3	1

Tabla 16. Otras características

6.1.2.7. Afectación ganglionar

El número de pacientes con afectación ganglionar y número de ganglios afectados se muestra en la tabla 17. No se detectaron diferencias significativas ($p=0,27$ y $p=0,30$). Se pudo observar que los pacientes con gel tenían, de media, una proporción mayor de pacientes con afectación ganglionar (20,69 vs 7,40) y mayor número de ganglios afectados (6,5 vs. 3,0).

	SIN gel N= 27	CON gel N= 29	p
	SI (%) /n	SI (%) /n	
Afectación ganglionar*	7,40/2	20,69/6	0,27
	Media(DE)	Media(DE)	
n° de ganglios afectados	3,0 (1,414)	6,5 (7,15)	0,30

Tabla 17. Afectación ganglionar

*Se han excluido para el análisis las pacientes con tumores benignos

6.1.2.8. Determinación de receptores hormonales

En cuanto a la determinación de receptores (Tabla 18), se analizaron tres tipos: estrógenos positivos, progesterona positivo y ERB-2 positivo. Así, se obtuvo el dato del porcentaje en los dos primeros y un indicador en el tercero. Se observó que en la media de progesterona y ERB-2 los dos grupos tenían valores similares, y una pequeña diferencia en la media de estrógenos positivos, aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,39$; $p=0,16$ y $p=0,2$, respectivamente).

La media de los valores de la determinación de receptores se detalla en la siguiente tabla:

RECEPTORES	SIN gel N=27		CON gel N=29		p
	Media	DE	Media	DE	
Estrógenos positivo (%)	88,29	22,94	75,46	31,46	0,39
Progesterona positivo (%)	62,25	34,90	62,12	34,99	0,16
ERB-2 positivo (score)	2,5	0,577	2,876	0,35	0,20

Tabla 18. Determinación de receptores

*calculado en base a pacientes con determinación positiva.

*Se han excluido para el análisis las pacientes con tumores benignos

6.1.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO Y QUIRÚRGICO

A continuación se describen las características de la cirugía practicada: necesidad de vaciamiento axilar, biopsia de ganglio centinela, necesidad de administración previa de tratamiento neo-adyuvante y presencia de márgenes libres de resección.

Respecto al vaciamiento axilar, ganglio centinela y tratamiento previo neo-adyuvante (Tabla 19) se observó que a gran parte de las pacientes de ambos grupos (sin/con gel) se realizó la biopsia del ganglio centinela (77,77% y , 82,76% respectivamente). En cuanto al vaciamiento axilar esta proporción fue menor (33,33% y 44,83%, respectivamente), aunque sin diferencias (P=0.58).

Un total de 9 pacientes (16,07%) necesitaron de tratamiento neo-adyuvante. En pacientes sin gel 5 (18,52%) y con gel 4 (13,79%).

En ninguna de las características valoradas se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (sin/con gel).

	SIN gel N=27	CON gel N=29	P
	SI (%) /n	SI (%) /n	
Vaciamiento axilar	33,33/9	44,83/13	0,58
Localización del ganglio centinela	77,77/21	82,76/24	0,23
Ganglio centinela positivo	14,81/4	31,03/9	0,26
Tratamiento previo neo-adyuvante	18,52/5	13,79/4	0,72

Tabla 19. Características de la tumorectomía (vaciamiento axilar, ganglio centinela, tratamiento neo-adyuvante)

El tratamiento neo-adyuvante (Tabla 20) fue con GEICAM 2006-03 (epirubicin, ciclofosfamida y docetaxel), AC (adriamicina y ciclofosfamida) y docetaxel. GEICAM 2006-03 fue administrado a 2 pacientes (7,40%) del grupo sin gel, y a ninguno del grupo con gel. 3 pacientes (10,34%) con gel fueron tratados con AC y 2 pacientes del grupo sin gel (7,40%). Todas las pacientes que tomaron AC, también tomaron docetaxel, más dos individuos, uno por grupo, que solamente tomó docetaxel. Se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas en ningún tipo de tratamiento neo-adyuvante GEICAM 2006-03, AC y docetaxel ($p=0,13$, $p=0,70$ y $p=0,76$, respectivamente).

	SIN gel n=27	CON gel n=29	p
	SI (%)/n	SI (%)/n	
GEICAM 2006-03	7,40/2	0/0	0,13
AC	7,40/2	10,34/3	0,70
Docetaxel	11,11/3	13,79/4	0,76

Tabla 20. Tratamiento neo-adyuvante previo a la intervención

*Se han excluido para el análisis las pacientes con tumores benignos

En la Tabla 21 se muestra la dosis de cada fármaco de quimioterapia y la duración de cada ciclo.

Tratamiento Neo-Adyuvante		
GEICAM 2006-03	Epirubicin 90mg/m ²	Cada 3 semanas. 4 ciclos. 1 ciclo= 3 semanas
	Ciclofosfamida 600mg/m ²	
	Docetaxel 100mg/m ²	
AC	Adriamicina 50mg/m ²	Cada 3 semanas. 4 ciclos. 1 ciclo= 3 semanas
	Ciclofosfamida 500mg/m ²	
Docetaxel	Docetaxel 100mg/m ²	Cada 3 semanas. 4 ciclos. 1 ciclo= 3 semanas

Tabla 21. Tratamiento Neoadyuvante. Principio activo y dosis

6.1.4. REINTERVENCIONES

Se han analizado las pacientes que en la biopsia presentaron márgenes afectados y se han comparado los casos y controles, así mismo también se han recogido y comparado las pacientes que al tener los márgenes afectados requirieron reintervenciones quirúrgicas, ya fueran ampliaciones de márgenes o bien mastectomía.

Tras el análisis, se observó que en un 23,33% de los pacientes sin gel presentaban márgenes no libres de resección (márgenes afectados) y un 2,94% de los pacientes con gel, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,02$) (Tabla 22).

	SIN gel n=30	CON gel n=34	P
	SI (%) / n	SI (%) / n	
Márgenes NO libres de resección	23,33/7	2,94/1	0,02
Ampliación de Márgenes	85,71/6	0	0,004
Mastectomía	0	100/1	

Tabla 22. Márgenes no libres de resección.

De las 7 pacientes sin gel que tenían los márgenes afectados, se reintervinieron a 6 realizando ampliación de márgenes. Una de las pacientes sin gel con márgenes afectados, se decidió en comité multidisciplinar completar el tratamiento con radioterapia y no se reintervino.

De las pacientes con gel, sólo hubo 1 con márgenes afectados. Se trató de una paciente que en la misma intervención de la tumorectomía, al realizar una ampliación más amplia de los márgenes, por disponer de gel de plaquetas para rellenar el defecto, se evidenció una segunda neoplasia en la mama, que la iconografía no había detectado. Por lo que, a pesar de que esté englobada dentro de márgenes no libres de resección, merece esta mención, y por ello, la decisión en comité fue de completar la mastectomía por hallarse la segunda neoplasia.

La re-operación, en forma de ampliación de márgenes como en mastectomía, se observó en un 2.94% para las pacientes con gel y un 20% para las pacientes sin gel ($p=0,04$), siendo de nuevo la diferencia estadísticamente significativa.

6.1.4.1. Análisis de los márgenes de seguridad

Tras objetivar que existían diferencias estadísticamente significativas en los márgenes libres de resección de ambos grupos (con/sin gel de plaquetas), consideramos interesante revisar cada una de las biopsias de las tumorectomías, con la intención de identificar si realmente la mayor ampliación del margen que se practicaba en el grupo plaquetas por disponer de gel para rellenar el defecto volumétrico, les favorecía disminuyendo la afectación de los márgenes y con ello el número de reintervenciones. De este modo, se recogieron y analizaron los márgenes de seguridad (libres de tumor en la biopsia) de los casos y controles, objetivando que en las pacientes con gel de plaquetas la media del margen libre fue de 1,5 cm (DE 0,51) y en las de sin gel, la media del margen libre era de 0,6 cm (DE 0,48), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$). (Tabla 23)

	SIN gel N=30		CON gel N=34		
	Media	DE	Media	DE	P
Margen de seguridad (cm)	0,6	0,48	1,5	0,51	0,04

Tabla 23. Margen de seguridad

6.1.5. RESULTADOS ICONOGRÁFICOS (Ecografía, Mamografía, Resonancia Magnética Nuclear y Fotografía) Y

6.1.6. RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS AL AÑO DE LA INTERVENCIÓN DEL GRUPO PLAQUETAS

En la siguiente tabla (Tabla 24), se muestran los hallazgos iconográficos de la ecografía mamaria, resonancia mamaria (RMN) y mamografía al año de la intervención, así como el resultado de la biopsia realizada también al año de la intervención, en el lecho de la tumorectomía relleno con el gel de plaquetas.

Paciente Grupo plaquetas	BIOPSIA	ECOGRAFÍA	RMN	MAMOGRAFÍA
1	Fibrosis	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Nódulo
2	Fibrosis (estroma) Reacción gigantocelular a cuerpo extraño Microcalcificaciones	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Nódulo con centro lucente (quiste oleoso)
3	Fibrosis (estroma) Reacción gigantocelular a cuerpo extraño Microcalcificaciones	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	No se objetiva el gel de plaquetas	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
4	Parénquima mamario/ Fragmentos de tejido mamario hiper celular	Varias imágenes nodulares hiperecogénicas	No se hizo porque era un Fibroadenoma	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
5	Parénquima mamario con intensa fibrosis, fragmentos de tejido acelular	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen quística	Nódulo cicatricial (fibroso/ glandular)
6	Fibrosis (estroma) Reacción gigantocelular a cuerpo extraño Microcalcificaciones Adenosis	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con relace en la periferia o halo (coágulo?)	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)

Paciente Grupo plaquetas	BIOPSIA	ECOGRAFÍA	RMN	MAMOGRAFÍA
7	Tejido fibroso cicatricial	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Material isointenso en T2 en lecho quirúrgico	Área con aumento de densidad focal Macrocalcificaciones (calcificaciones groseras)
8	Fibrosis (estroma) Reacción gigantocelular a cuerpo extraño Hemosiderina Inflamación crónica	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
9	Parénquima mamario/ Fragmentos de tejido mamario hiper celular Fibrosis (estroma) Hemosideremia Cambios reparativos/ cicatriciales Macrófagos	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
10	Fibrosis (estroma) Reacción gigantocelular a cuerpo extraño Con calcificaciones groseras en su interior Necrosis(grasa)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Material hiperintenso en T1 en el interior	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
11	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Cambios reparativos/ cicatriciales

Paciente Grupo plaquetas	BIOPSIA	ECOGRAFÍA	RMN	MAMOGRAFÍA
12	Fibrosis (estroma) Histiocito multinucleado espumoso Reacción gigantocelular a cuerpo extraño Inflamación crónica	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
13	Fibrosis (estroma) Cambios reparativos/cicatriciales	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Material hiperintenso en T1 en el interior	Mamas fibrosas Macrocalcificaciones (calcificaciones groseras)
14	Parénquima mamario/ Fragmentos de tejido mamario hipercelular Algunas microcalcificaciones Algunos grupos celulares ductales	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Colección de bordes bien definidos. Isointenso en T1 y T2	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
15	Tejido fibroso colagenizado con focos de edema	Imagen nodular hipoecoica o anecoica con imágenes pseudonodulares en su interior de bordes mal definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)

Paciente Grupo plaquetas	BIOPSIA	ECOGRAFÍA	RMN	MAMOGRAFÍA
16	Parénquima mamario con intensa esclerosis hipocelular	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
17	Parénquima mamario/ Fragmentos de tejido mamario hipercelular y eosinófilo acelular Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen quística	Imágenes nodulosas hiperdensas bien definidas
18	Material eosinofílico acelular Parénquima mamario/ Fragmentos de tejido mamario hipercelular Fibrosis (estroma) Reacción gigantocelular a cuerpo extraño	Imagen nodular hipoecoica o anecoica con imágenes pseudonodulares en su interior de bordes mal definidos	Imagen quística	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
19	Fibrosis (estroma)	Mamas fibrosas sin cambios postquirúrgicos	No se objetiva el gel de plaquetas	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
20	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)

Paciente Grupo plaquetas	BIOPSIA	ECOGRAFÍA	RMN	MAMOGRAFÍA
21	Tejido fibroadiposo no epitelial	Imagen nodular hipoeoica o anecoica con imágenes pseudonodulares en su interior de bordes mal definidos	Colección de bordes bien definidos. Isointenso en T1 y T2	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
22	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Mamas adiposas involutivas (no se ve gel)
23	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?) Material hiperintenso en T1 en el interior	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
24	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
25	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)

Paciente Grupo plaquetas	BIOPSIA	ECOGRAFÍA	RMN	MAMOGRAFÍA
26	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
27	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Nódulo con calcificación periférica
28	Fibrosis densamente colagenizada Material eosinofílico acelular Algun histocito multinucleado	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Nódulo con calcificación periférica
29	Fibrosis (estroma)	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Nódulo con centro lucente (quiste oleoso)
30	Cambios reparativos/ cicatriciales	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Nódulo cicatricial (fibroso/ glandular)
31	Material eosinofílico Fibrosis (estroma) Fragmentos de tejido acelular	Imagen nodular hipoecoica o anecoica con imágenes pseudonodulares en su interior de bordes mal definidos	Imagen quística	Imágenes nodulosas hiperdensas bien definidas de aspecto benigno

Paciente Grupo plaquetas	BIOPSIA	ECOGRAFÍA	RMN	MAMOGRAFÍA
32	Tejido conectivo con Histiocito multinucleado espumoso Cambios fibrosos o cicatriciales Hemosideremia	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Masa o nódulo heterogéneo	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
33	Necrosis(grasa) Cambios reparativos/ cicatriciales	Masa o nódulo heterogéneo con ecos en su interior o de contornos bien definidos	Imagen ovalada con realce en la periferia o halo (coágulo?)	Mamas fibrosas sin alteraciones focales (no se ve gel)
34	Se completó mastectomía por detectarse una 2ª neoplasia en los márgenes			

Tabla 24. Resumen de los hallazgos iconográficos y biopsia al año de la intervención

Como se resume en la tabla anterior, los hallazgos al año de la intervención, de las 34 pacientes intervenidas con gel de plaquetas, son equiparables.

A nivel ecográfico (Figura 19), suele aparecer inicialmente como un nódulo de bordes bien definidos, ovalado hipoecoico, que a medida que pasa el tiempo aparecen ecos en su interior siendo más hiperdenso.

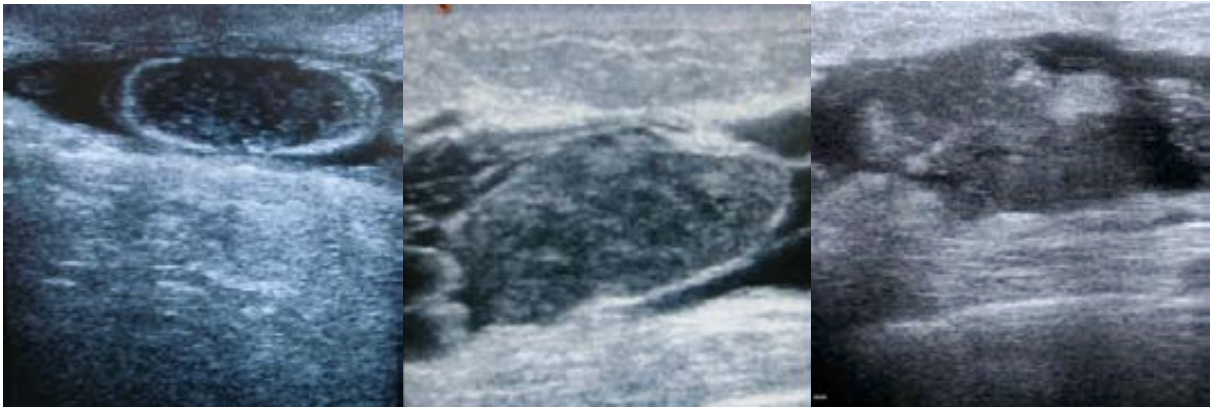


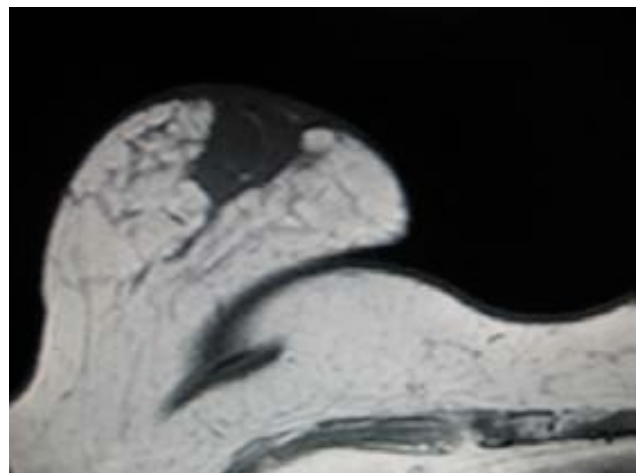
Figura 19 . Ecografía de la mama evolutiva dentro del primer año de la intervención. [Ecografía]

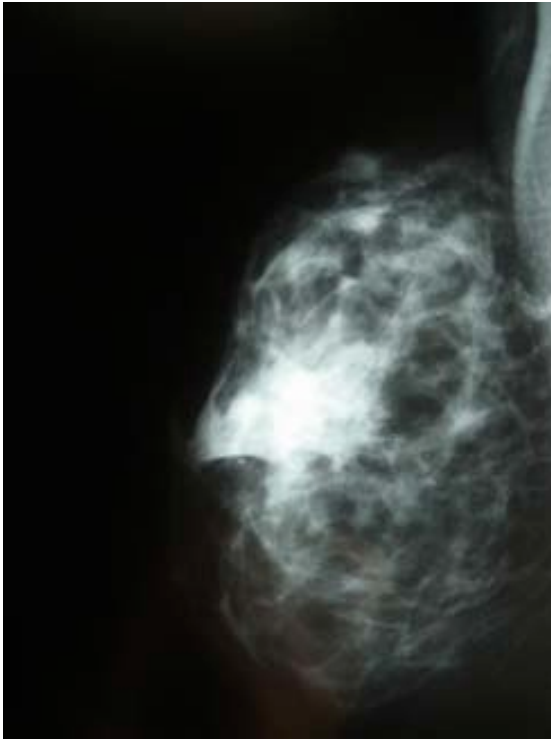
Badalona, 2010. Archivo del Hospital Germans Trias i Pujol

A nivel de la RMN (Resonancia magnética nuclear de la mama), se observa generalmente se observa una imagen nodular hipointensa en T2 con halo periférica hiperintenso en T2 sugestivo de coágulo. (Figura 20)

Figura 20. RMN mamaria al año de la intervención.

[Resonancia magnética nuclear de la mama]
Badalona, 2010. Archivo del Hospital
Germans Trias i Pujol.





A nivel mamográfico, los cambios pueden pasar desapercibidos, sin objetivar restos del gel de plaquetas, sobretodo en mamas con patrón fibroglandular. En otras ocasiones, como se muestra en la figura 21, se observan nódulos hiperdensos de bordes mal definidos de aspecto benigno.

Figura 21. Mamografía al año de la intervención

[Mamografía] Badalona, 2010. Archivo del Hospital Germans Trias i Pujol.

En cuanto a la biopsia al año, en las siguientes figura 22 se muestran algunos de los hallazgos en microscopio óptico con tinción hematoxilina-eosina, descritos en la tabla.

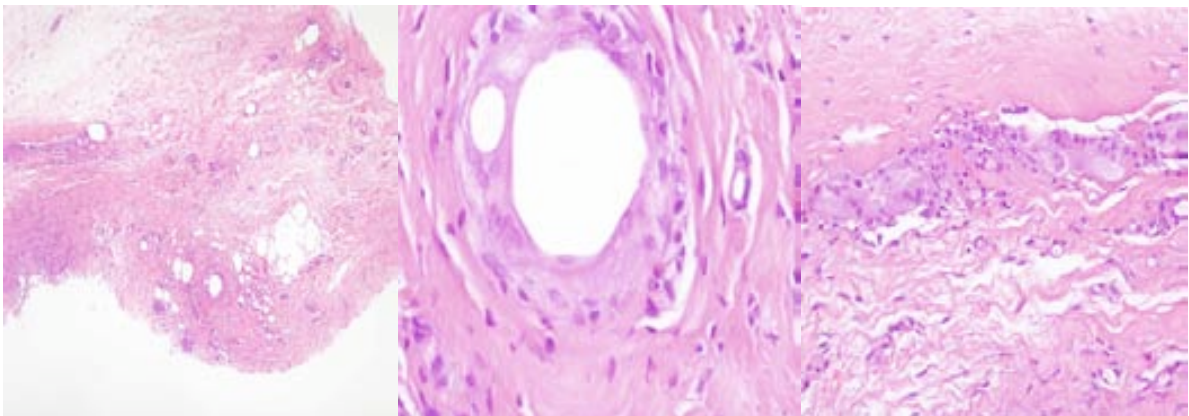


Figura 22. Biopsias del lecho de la tumorectomía donde se había implantado el gel con hematoxilina eosina microscopio óptico 100x. Se observa patrón habitual de tejido adiposo, rodeado de histocitos con citoplasma espumoso, con aparición de células multinucleadas de reacción a cuerpo extraño [Histología de la biopsia del gel de palquetas] Badalona, 2010. Archivo del Hospital Germans Trias i Pujol.

Tras el estudio anatomopatológico al año de la intervención, del lecho de la tumorectomía donde se ha implantado el gel de plaquetas, observamos mayoritariamente fibrosis, reacción de cuerpo extraño con microcalcificaciones (por el calcio que se emplea para gelificar), tejido cicatricial con colágeno y tejido fibroadiposo no epitelial. En algunas muestras se hallan restos de tejido mamario, que inicialmente se han interpretado como contaminación del tejido mamario circundante.

6.1.5. RESULTADOS ICONOGRAFICOS: FOTOGRAFÍA

Al año de la intervención se valoró el resultado estético según la imagen fotográfica, empleando la escala de clough modificada (88) que valora el volumen, el perfil, las retracciones y la simetría de las mamas. Los posibles resultados de esta escala son los siguientes: AD: ausencia de deformidad, Tipo I: el aspecto general de la mama operada se mantiene, no hay deformidad, hay asimetría mamaria en forma y/o volumen de la mama operada comparada con la mama sana contralateral, Tipo II: la mama operada presenta una deformidad importante que puede ser corregida sin necesidad de realizar una mastectomía y el Tipo III: la deformidad mamaria es tan importante , que el tejido mamario conservado no puede ser preservado, la única opción para restablecer la forma y la simetría mamaria es la mastectomía con reconstrucción inmediata (Tabla 25). Las fotografías de las 34 pacientes se muestran a continuación, en 3 proyecciones: antero-posterior, oblicuo y perfil, del postoperatorio y al año de la intervención.

Paciente 1 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 2 Postoperatorio



Paciente al año





Paciente 3 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 4 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 5 Postoperatorio



Paciente al año





Paciente 6 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 7 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 8 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 9 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 10 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 11 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 12 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 13 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 14 Postoperatorio

Paciente al año

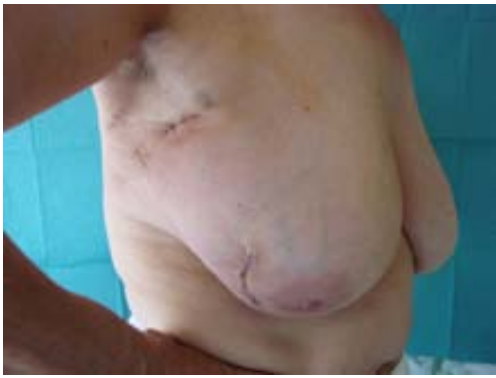




Paciente 15 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 16 Postoperatorio



Paciente al año

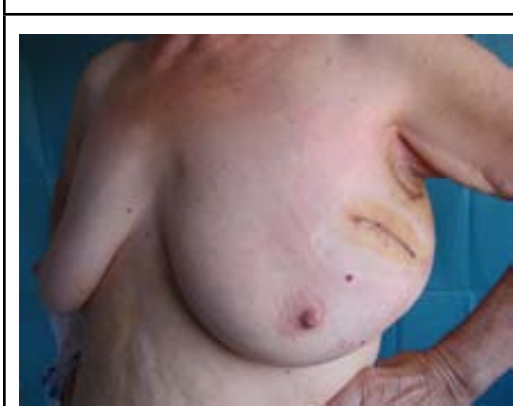
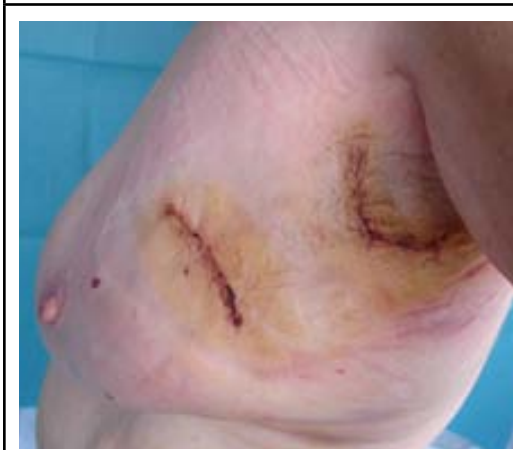


Paciente 17 Postoperatorio



Paciente al año





Paciente 18 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 19 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 20 Postoperatorio



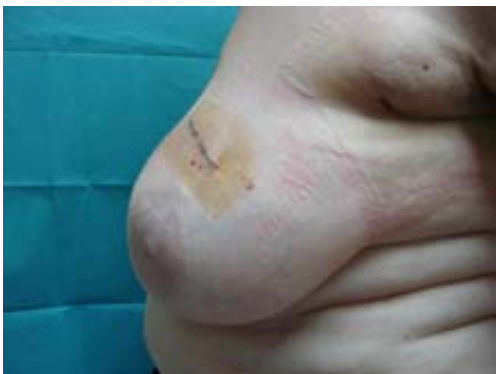
Paciente al año



Paciente 21 Postoperatorio



Paciente al año





Paciente 22 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 23 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 24 Postoperatorio



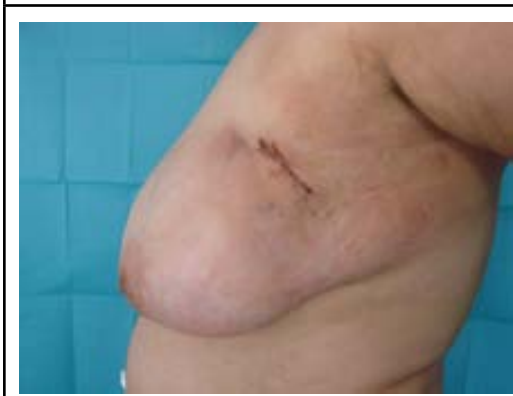
Paciente al año



Paciente 25 Postoperatorio



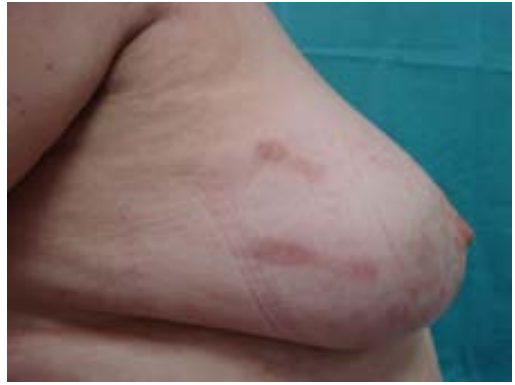
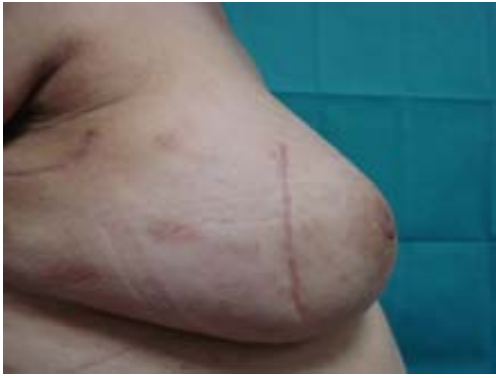
Paciente al año



Paciente 26 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 27 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 28 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 29 Postoperatorio



Paciente al año





Paciente 30 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 31 Postoperatorio

Paciente al año





Paciente 32 Postoperatorio



Paciente al año



Paciente 33 Postoperatorio

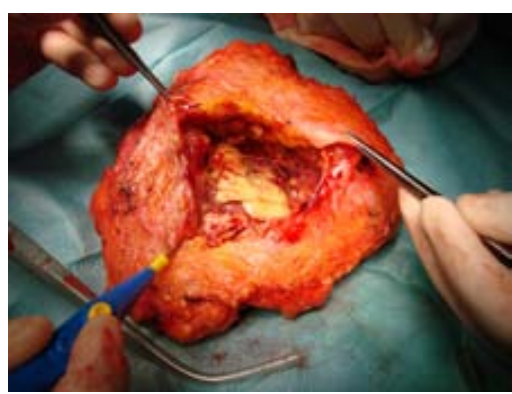


Paciente al año



Paciente 34 Postoperatorio

Paciente al año



Paciente intervenida con gel de plaquetas	Valoración postoperatoria	Valoración al año de la cirugía
1	AD	AD
2	AD	AD
3	AD	AD
4	AD	I
5	AD	AD
6	AD	I
7	AD	AD
8	AD	AD
9	AD	I
10	AD	AD
11	AD	AD
12	AD	I
13	AD	AD
14	AD	AD
15	AD	AD
16	AD	I
17	AD	AD
18	AD	AD
19	AD	I
20	AD	I
21	AD	AD
22	AD	AD
23	AD	AD
24	AD	I
26	AD	AD
27	AD	AD

Paciente intervenida con gel de plaquetas	Valoración postoperatoria	Valoración al año de la cirugía
28	AD	AD
29	AD	AD
30	AD	AD
31	AD	AD
32	AD	AD
33	AD	AD
34	Margen afecto por segunda neoplasia	Mastectomía

Tabla 25. Valoración estética en el postoperatorio inmediato y al año d la cirugía según la escala de Clough modificada

Como se puede resumir en la tabla, el 75,75 % (25 de 33 pacientes, se excluye la paciente 34 porque fue mastectomía, al detectar una segunda neoplasia en el margen ampliado de la resección tumoral) de las pacientes no presentan deformidades al año de la cirugía, sin retracciones ni alteraciones morfométricas de la mama. El resto (8 de 33 pacientes) presenta alguna asimetría respecto la mama contralateral (Tipo I según la escala modificada de clough), que en cualquier caso correspondería al defecto volumétrico que aparece habitualmente si no se aplica el gel de plaquetas en el lecho de la tumorectomía.

6.2. Análisis de los recursos

6.2.1. CUANTIFICACIÓN DE LOS RECURSOS DURANTE LA INTERVENCIÓN

Para cuantificar los recursos durante la intervención se recogieron los siguientes datos: tiempo de quirófano, pruebas necesarias, marcaje pre-operatorio y número de profesionales sanitarios en quirófano.

6.2.1.1. Tiempo en quirófano

El tiempo en el quirófano para las pacientes con gel fue 18 minutos mayor que para las pacientes sin gel, debido a que se tuvo que llevar a cabo la preparación del gel de plaquetas a partir del plasma rico en plaquetas (PRP) durante la cirugía. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,008$) (Tabla 26).

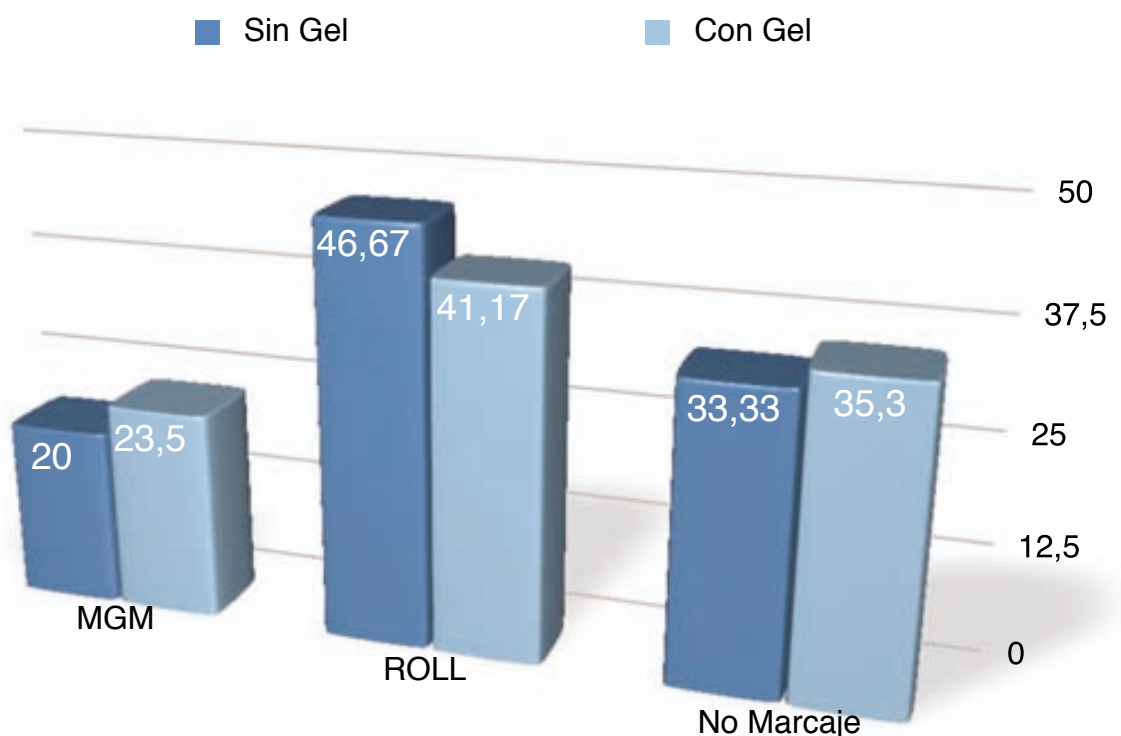
	Media (min)	DE	p
SIN gel n=30	77,53	28,79	0,008
CON gel n=34	95,74	24,5	

Tabla 26. Tiempo en quirófano (minutos)

6.2.1.2. Tipo de Marcaje preoperatorio del tumor

En cuanto al marcaje preoperatorio, hubo 3 opciones: guía metálica (MGM), localización radioguiada de lesiones ocultas R.O.L.L. o no marcaje porque el tumor era palpable. Hubo pacientes que aunque el tumor fuese palpable se les practicaron MGM o R.O.L.L. En el grupo sin gel, al 20% de las pacientes se le practicó el

marcaje preoperatorio mediante la guía metálica y mientras que en el grupo con gel fueron el 23,52% quienes recibieron esta práctica. En cuanto al R.O.L.L. , éste se practicó en el 46,67% de pacientes sin gel y el 41,17% de las de con gel. EL 33,33% de pacientes sin gel y el 35,3% de pacientes con gel no tuvieron marcaje dado que el tumor era palpable. Se constata que no hay diferencias significativas en los dos grupos respecto a cada tipo de prueba. (Gráfica 2)



Gráfica 2. Tipo de marcaje en %

MGM: Guía metálica, ROLL:localización radioguiada de lesiones ocultas.

6.2.1.3. Pruebas realizadas en la intervención

Las pruebas necesarias en la intervención fueron las siguientes: Radiografía (Rx) de la pieza quirúrgica, Anatomía Patológica (AP) intra-operatoria y Ecografía de la pieza quirúrgica. Mayoritariamente se recurrió a las pruebas de Rx y AP, sólo en un caso

se tuvo que hacer una ecografía. Se constata que no hay diferencias significativas en los dos grupos respecto a cada tipo de prueba (Tabla 27).

	SIN gel N=30	CON gel N=34	p
	SI (%) /n	SI (%) /n	
Rx pieza quirúrgica	96,67/29	100/34	0,47
AP intraoperatoria	90/27	88,24/30	1
Ecografía pieza quirúrgica	0	2,94/1	1

Tabla 27. Pruebas realizadas en la intervención

Rx: radiografía, AP: anatomía patológica

6.2.1.4. Profesionales sanitarios durante la intervención

Los profesionales sanitarios vinculados a la intervención (Tabla 28) fue una variable prefijada antes del estudio. Exclusivamente para una de las pacientes del grupo con gel se especificó la utilización de 4 cirujanos al ser intervenida de las 2 mamas (1 cirugía plástica, 1 tumorectomía) y esto hace variar levemente la media de cirujanos.

	SIN gel n=30	CON gel n=34
	Media (DE)	Media (DE)
Cirujano	2,00	2,06 (0,34)
Patólogo	1,00	1,00
Anestesista	1,00	1,00
Enfermera	2,00	2,00
Auxiliar Enfermera	1,00	1,00
Personal Banco de sangre	0,00	1,00

Tabla 28. Profesionales sanitarios durante la intervención

6.2.2. CUANTIFICACIÓN DE LOS RECURSOS DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Para cuantificar los recursos durante la estancia hospitalaria, se recogieron los siguientes datos: estancia hospitalaria pre-operatoria (días), post-operatoria (días), post-operatoria en UCI (días), complicaciones y el tratamiento para cada complicación.

En cuanto los días de hospitalización, ninguna paciente fue hospitalizada antes de la intervención ni tampoco después en UCI.

6.2.2.1. Días de estancia post-operatoria

Los días de estancia hospitalaria (post-operatoria) fue mayor en los pacientes sin gel (2 días) que en las pacientes con gel (1,62 días), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,1$) (Tabla 29).

	Estancia post-operatoria		
	Media	DE	p
SIN gel N=30	2	0,95	0,1
CON gel N=34	1,62	0,89	

Tabla 29. Días de estancia post-operatoria

6.2.2.2. Complicaciones durante la estancia hospitalaria

En cuanto a las complicaciones aparecidas en el hospital, las pacientes sin gel mostraron más complicaciones intra-hospitalarias, aproximadamente el 20% (6 pacientes) de ellas tuvo alguna complicación, mientras que en el grupo de las pacientes con gel solo fueron el 6% (2 pacientes) (Tabla 30), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$) La complicación mayoritaria fue el hematoma, que apareció en el 13% (4 pacientes) de las pacientes sin gel y en ningún caso de las pacientes con gel ($p<0.001$). El hematoma grave mamario presentó sólo el 3% de las pacientes sin gel (1 paciente) ($p=0.47$). En el grupo de las pacientes intervenidas con gel de plaquetas, no se detectó ningún hematoma, aunque 1 paciente presentó mastitis y otra seroma mamario.

Los tratamientos necesarios para el tratamiento de estas complicaciones fueron: punción aspiración en caso del seroma mamario y del hematoma grave y tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam (4gr/500 mg 1 vial endovenoso cada 8 horas durante 1 semana) endovenoso para la mastitis y el hematoma grave.

	SIN gel n=30 SI (%) /n	CON gel n=34 SI (%) /n	p
Complicaciones	20,00/6	5,88/2	<0.001
Hematoma grave mamario	3,33/1	0	0,47
Mastitis	0	2,94/1	1
Hematoma	13,3/4	0	<0.001
Seroma	3,33/1	2,94/1	1

Tabla 30. Complicaciones durante la estancia hospitalaria

6.2.3. CUANTIFICACIÓN DE LOS RECURSOS DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES

Para cuantificar los recursos durante el seguimiento, se recogieron los siguientes datos: régimen de visitas a profesionales, número y tipo de pruebas realizadas en un periodo de 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año y 1-2 años, administración de radioterapia complementaria a la tumorectomía, complicaciones al alta hospitalaria y

su tratamiento. Del mismo modo que con el número de profesionales sanitarios que intervinieron en la operación, se prefijaron el número de visitas de seguimiento y las pruebas a realizar (Tabla 31 y 32), de modo que todas las pacientes (dependiendo si son caso o control) tienen el mismo número de visitas y el mismo tipo y número de pruebas a realizar en el transcurso de 2 años. No obstante, hubo algunos pacientes que no siguieron este patrón por las razones que se detallan en las Tablas 33 y 34. Estos pacientes fueron una minoría y no altera mucho los resultados descriptivos. Para el cálculo del coste, se han considerado las visitas que tuvieron cada paciente.

6.2.3.1. Visitas en consultas externas con los diferentes profesionales sanitarios

Periodicidad	Número visitas (sin gel/con gel)		
	Cirujano	Oncólogo	Enfermera
1 mes	2/2	1/1	2/2
3 meses	1/1	4/4	1/1
6 meses	1/1	4/4	1/1
1 año	1/1	3/3	1/1
1-2 años	1/1	3/3	1/1

Tabla 31. Régimen de visitas a los profesionales

Sólo hubo dos pacientes que visitaron al psico-oncólogo (1 paciente sin gel y 1 paciente con gel). El paciente con gel hizo una visita a lo largo del año, en cambio el paciente del grupo sin gel la llevó a cabo sólo durante el primer mes tras el alta.

Se ha informado visitas al cirujano plástico en 1 paciente con gel a lo largo del año (paciente que al mismo momento de la tumorectomía se le reconstruyó el otro pecho).

Durante el tiempo de estudio, ningún paciente visitó urgencias.

6.2.3.2. Pruebas de seguimiento

Periodicidad	Número pruebas (sin gel/con gel)		
	Ecografía	Mamografía	RMN
3 meses	0/1	0/0	0/0
6 meses	0/1	0/1	0/1
1 año	0/1	1/1	0/1
1-2 años	0/1	1/1	0/0

Tabla 32. Número de pruebas (prefijados).

RMN: Resonancia magnética nuclear

6.2.3.3. Pacientes con régimen de visitas y pruebas personalizado

En la siguiente tablas (Tablas 33 y 34) se detallan las razones por las que algunos pacientes no siguieron el régimen de visitas y de pruebas establecidos por los investigadores.

VISITAS A PROFESIONALES					
ID	Plaquetas	Cirujano	Oncólogo	Enfermera	Razón
15	Sin gel	En un año, 1 visita	No	No	Benigno
36	Con gel	Sí	No	Sí	Benigno
37	Con gel	Sí	No	Sí	Benigno
41	Con gel	Sí	No	Sí	Benigno
47	Con gel	Sí	No	No	No quiso seguir controles con oncólogo, sólo con cirujano con el mismo protocolo que las otras enfermas. Tampoco siguió controles con psiconcólogo.
53	Sin gel	Sí	No	Sí	Benigno
54	Sin gel	Sí	1 visita (1r mes)	Sí	Benigno

Tabla 33. Pacientes que no siguieron el régimen de visitas a los profesionales

*Sí: sigue las pautas establecidas

**No: Ninguna visita

ID	PRUEBAS DE SEGUIMIENTO				
	Plaquetas	Ecografía	Mamografía	RMN	Razón
15	Sin gel	1 ecografía al año	Sí	Sí	Benigno
21	Con gel	Sí	Sí	No	Benigno
41	Con gel	Sí	Sí	No	Benigno
43	Con gel	Sí	Sí	No	Paciente trabajadora del hospital joven que tenía una tumoración palpable desde hacía 1 año con ganglios axilares positivos. Se decidió intervención de entrada sin demora por lo que no se hizo la RMN
48	Con gel	Sí	No	No	Por ser mastectomía, no se hizo seguimiento porque ya no había mama

Tabla 34. Pacientes que no siguieron las pautas para las pruebas.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

*Sí: sigue las pautas establecidas

**No: Ninguna visita

6.2.3.4. Pacientes con Tratamiento con radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia

Respecto al tratamiento administrado a cada paciente, se observó que ambos grupos fueron tratadas mayoritariamente con Tamoxifeno, Arimidex y FAC. Una minoría fue tratada con Decapeptyl (sólo una paciente sin gel, 3,33%) y Docetaxel

(una única pacientes-con gel- 2,94%). No se observaron diferencias significativas para ninguno de los tratamientos (Tabla 35).

La radioterapia como tratamiento después de la intervención fue utilizada en el 96,30% de las pacientes control y en el 96,55% de las pacientes caso. No se hallaron diferencias significativas (Tabla 35).

	SIN gel N=27 SI (%) /n	CON gel N=29 SI (%) /n	p
Radioterapia complementaria	96,30/26	96,55/28	0,95
Tratamiento con Tamoxifeno	29,63/8	41,38/12	0,35
Tratamiento con Arimidex	37,04/10	58,62/17	0,10
Tratamiento con FEC	14,81/4	10,34/3	0,61
Tratamiento con FAC (6 ciclos)	18,51/5	31,03/9	0,27
Tratamiento con Taxol (8 ciclos)	7,40/2	6,90/2	0,94
Tratamiento con TAC (6 ciclos)	18,51/5	3,45/1	0,07
Tratamiento con GEICAM 2006-10	0/0	10,34/3	0,08
Tratamiento con Herceptin	11,11/3	6,90/2	0,58
Tratamiento con Decapeptyl	3,70/1	0/0	0,29
Tratamiento con Docetaxel (3 ciclos)	0/0	3,45/1	0,33

Tabla 35. Proporción de pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia

*Se han excluido para el análisis las pacientes con tumores benignos

En la tabla siguiente (Tabla 36), se refleja la dosis de cada tratamiento adyuvante y su duración.

Tratamiento en el seguimiento		
Tamoxifeno:	Tamoxifeno 20mg	Cada día durante 5 años
Anastrozol:	Anastrozol 1mg	Cada día durante 5 años
FAC	Fluracilo 600 mg/m ²	Cada 3 semanas. La duración depende del número de ciclos. 1 ciclo= 3 semanas
	Adriamicina 50 mg/m ²	
	Ciclofosfamida 500 mg/m ²	
FEC	Fluracilo 600 mg/m ²	Cada 3 semanas. La duración depende del número de ciclos. 1 ciclo= 3 semanas
	Epirubicin 90 mg/m ²	
	Ciclofosfamida 600 mg/m ²	
TAC	Adriamicina 50 mg/m ²	Cada 3 semanas. La duración depende del número de ciclos. 1 ciclo= 3 semanas
	Docetaxel 100 mg/m ²	
	Ciclofosfamida 500 mg/m ²	
Paclitaxel	Paclitaxel 100 mg/m ²	1 dosis a la semana
GEICAM 2006-10	Fulvestrant (Faslodex®) 250mg	Fulvestrant los días 0,14, 28 y después, cada 28 días combinando con anastrozol (1 mg/día) para los primeros 3 años. Seguidos con 2 años sólo con anastrozol (1mg día)
	Anastrozol 1mg	
Trastuzumab	Trastuzumab (Herceptin®) 8mg/Kg - 6 mg/Kg	1 dosis de 8mg/Kg y 6 mg/Kg a continuación en cada sesión que es cada 3 semanas durante 1 año.
Triptorelina	Triptorelina (Decapeptyl trimestral®) 11,25 mg/vial	1 inyección cada 3 meses durante 5 años
Radioterapia	Complejidad III	30 sesiones

Tabla 36. Tratamiento adyuvante tras la cirugía.

6.2.3.5. Complicaciones al alta hospitalaria y tratamiento

Respecto a las complicaciones aparecidas en el seguimiento, aproximadamente en el 26% de las pacientes sin gel apareció algún tipo de complicación durante el periodo de seguimiento. En las pacientes con gel fue en el 15% de las pacientes. Al igual que las complicaciones intraoperatorias, las pacientes sin gel mostraron más complicaciones que las de con gel, pero sin ser diferencias estadísticamente significativas ($p=0,3$). No se registró la aparición de recidivas, ni locales ni sistémicas, para ninguna de las pacientes en el periodo de observación. Los tipos de complicaciones que aparecieron en este periodo pueden verse en la Tabla 37.

	SIN gel	CON gel	p
	N=30	n=34	
	SI (%) / n		
Complicación*	26,67/8	14,7/5	0,3
RADIODERMITIS	16,67/5	2,94/1	0,09048
-Sin tratamiento (%)	100/5	100/1	-
SEROMA	13,33/4	5,88/2	0,4069
-Punción	75/3	100/2	-
-Sin tratamiento	25/1	0	-
MASTITIS	3,33/1	5,88/2	1
-Augmentine Oral (%)	100/1	0	-
-Cloxacilina (%)	0	50/1	-
-Zytromax e Ibuprofeno (%)	0	50/1	-

Tabla 37. Complicaciones al alta hospitalaria. *El paciente al menos ha tenido una complicación. Puede tener más de 1

Seguidamente, en la Tabla 38 se muestran las diferentes opciones de tratamiento para tratar las complicaciones del alta hospitalaria y su posología.

Tratamiento complicaciones al alta		
Ibuprofeno	Ibuprofeno 600mg	1 comprimido al día durante 1 semana
Acitromicina	Zytromax 500mg	1 comprimido al día durante 1 semana
Cloxacilina	Cloxacilina 500mg 1compr/8h en 10 días	1comprimido cada 8h durante 10 días
Augmentine	Augmentine 875/125 mg	1comprimido cada 8h durante 10 días

Tabla 38. Tratamiento de las complicaciones tras el alta hospitalaria y su posología.

6.3. Análisis de la calidad de vida de las Pacientes.

Tal y como se ha comentado en el apartado materiales y métodos, el cuestionario para valorar la calidad de vida fue elaborado a partir de otros cuestionarios de calidad de vida, obteniéndose así un cuestionario específico y adaptado para este estudio experimental de 36 preguntas (37 para las pacientes con plaquetas). Como balance general, los resultados en el test de calidad de vida fueron más favorables para el grupo de plaquetas.

6.3.1. Resultados de la calidad de vida según el cuestionario adaptado SF- 36 (The Medical Outcome Study Short Form -36)

Las primeras 13 preguntas, derivadas del cuestionario SF-36 (the Medical Outcome Study Short Form-36) se estructuraron en 4 categorías: emocional, vitalidad, social y mental. Se observó que en general los resultados fueron significativamente más favorables en el grupo con gel (Tabla 39), excepto en el apartado emocional que no alcanzó la significación (p=0.07). En el 'estado mental' se observó que el grupo sin gel fue 10 puntos mayor que con gel (64,47 vs 54,94; p-valor: 0,01).

Preguntas adaptadas del cuestionario SF-36	SIN gel N= 30	CON gel N= 34	p
	Media (DE)		
Emocional	61,11(37,22)	77,45(35,50)	0,077
Vitalidad	50,00(43,54)	73,53(39,16)	0,026
Actividad Social	52,50(16,21)	77,94(26,84)	<0.001
Estado Mental	64,47(11,79)	54,94(16,42)	0,01
TOTAL	57,02(17,95)	70,96(20,48)	0,005

Tabla 39. Resultados de calidad de vida cuestionario SF-36 (the Medical Outcome Study Short Form-36)(13 preguntas)

6.3.2. Resultado de la calidad de vida según el cuestionario adaptado FACT-B

(Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast)

Las siguientes 14 preguntas realizadas fueron adaptadas del cuestionario FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast). Se estructuraron en 2 categorías (funcional y social) cada una de ellas con 7 ítems a responder.

Pese a que las diferencias no son estadísticamente significativas, se observó que los resultados del grupo con gel son más favorables (Tabla 40).

Preguntas adaptadas del cuestionario FACT-B	SIN gel N= 30	CON gel N= 34	p
	Media (DE)		
B i e n e s t a r Funcional	88,57(19,17)	91,13(24,18)	0,64
Bienestar Social	84,39(10,05)	84,93(9,35)	0,83
TOTAL	86,20(10,87)	87,9(11,78)	0,57

Tabla 40. Resultados de calidad de vida (14 preguntas) cuestionario adaptado FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast)

6.3.3. Resultado de calidad de vida según el cuestionario adaptado Body Image Scale

y 6.3.4. Valoración de la satisfacción de las pacientes y del cirujano (únicamente de las pacientes intervenidas con gel de plaquetas)

Por último, las 9 últimas preguntas, adaptadas del cuestionario Body Image y las dos preguntas de satisfacción (éstas últimas sólo se les preguntó a las pacientes con gel de plaquetas), mostraron para las pacientes con gel significativamente una mejor percepción de su cuerpo, reflejándose en una valoración 12 puntos por encima de los pacientes sin gel ($p=0.003$) (Tabla 41).

	SIN gel N= 30	CON gel N= 34	p
		Media (DE)	
Preguntas adaptadas del cuestionario Body Image	57,54(14,29)	69,78(15,51)	0,003
Satisfacción paciente		88,8(1,45)	
Satisfacción cirujano		84,8(2,03)	

Tabla 41. Resultados de calidad de vida (Body image y preguntas de satisfacción)

6.4. Análisis Económico

Para el cálculo de los costes, tal como se ha explicado en el capítulo de Metodología (5.5. Análisis de los costes), se han considerado los recursos utilizados en la intervención, estancia hospitalaria y el seguimiento. A estos recursos se les ha asignado un coste unitario (Tabla 9 y 10), de modo que el análisis de costes multiplica el coste unitario por los recursos utilizados, obteniéndose como resultado final un coste medio por paciente en el transcurso de los 2 años.

En las siguientes tablas detallamos el resultado medio de los costes totales por paciente en la intervención (Tabla 42), en la estancia hospitalaria (Tabla 43), en el seguimiento (Tabla 44). En la Tabla 45 se resume el coste total.

6.4.1. Coste por paciente del tratamiento neo-adyuvante y de la intervención quirúrgica

Antes de la intervención, algunas pacientes fueron tratadas con el tratamiento neo-adyuvante. Al coste resultante de este tratamiento se ha especificado como “coste de pre-intervención” (Tabla 42). Se observó que pese a que no haya diferencias estadísticamente significativas ($p=0,4$), el grupo de gel es menos costoso que el de sin gel (391,82€ vs 559,52€).

La intervención, teniendo en cuenta el coste del quirófano, pruebas realizadas, marcaje y los profesionales sanitarios tuvo un coste mayor en pacientes con gel (2370,68€ vs. 1554,62€) hallándose diferencia estadísticamente significativa,

probablemente debido a que el tiempo en quirófano fue mayor que en las de sin gel y que requirieron de más profesionales sanitarios ya que están implicados profesionales del banco de sangre. Además el gel de plaquetas tiene un coste de 500€.

El coste de la re-operación pertenece a la mastectomía o ampliación de márgenes por afectación de márgenes. Pese a que la diferencia no sea estadísticamente significativa, fue más barato en el grupo con gel (hubo menos pacientes re-operadas y como se ha explicado en el apartado 6.1.4 de las reintervenciones, la paciente del grupo plaquetas que se reintervino fue porque en la ampliación de márgenes realizada durante la tumorectomía, se detectó una segunda neoplasia, no observada por iconografía, que por decisión en comité se decidió mastectomía).

	SIN gel	CON gel	p
	MEDIA (DE)		
Tratamiento neo-adyuvante	559,52 € (1272,82)	391,82 € (1089,36)	0,57
PRE-INTERVENCIÓN	559,52 € (1272,82)	391,82 € (1089,36)	0,57
Quirófano	815,26 € (302,72)	1506,62 € (257,60)	<0.001
Pruebas intraoperatorias	243,78 € (70,14)	245,40 € (72,26)	0,9281
Marcaje preoperatorio	210,27 € (166,77)	196,54 € (164,26)	0,7415
Profesional sanitario	285,32 € (105,94)	422,11 € (134,77)	<0,0001
INTERVENCIÓN	1554,62 € (458,53)	2370,68 € (426,87)	<0.001
Re-operación	918,23 (1867,851)	195,98 (1142,79)	0,063
INTERVENCIÓN TOTAL	2472,85 (1973,97)	2566,66 (1260,91)	0,82

Tabla 42. Coste por paciente del tratamiento neo-adyuvante y de la intervención

6.4.2. Coste por paciente de la estancia hospitalaria y de las complicaciones durante el ingreso

En cuanto a los costes durante la estancia hospitalaria (Tabla 43), como los pacientes sin gel tienen una estancia hospitalaria más larga (media 2 días sin gel, 1,62 días con gel) los costes fueron más elevados, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los pacientes sin gel tuvieron más complicaciones (20% vs 5,88%) sin embargo se observa un coste más elevado de las complicaciones para los pacientes con gel debido al tratamiento que se lleva a cabo (tratamiento para la mastitis).

	SIN gel	CON gel	p
	MEDIA (DE)		
Estancia, día	1855,92 € (878,65)	1501,11 € (824,15)	0,1007
Complicaciones hospital	2,46€ (7,54)	9,78 € (53,07)	0,09
ESTANCIA	1858,38 € (879,53)	1510,89 € (850.86)	0,11

Tabla 43. Coste por paciente durante la estancia hospitalaria después de la intervención

6.4.3. Coste por paciente del seguimiento (2 años)

En el seguimiento de los pacientes, se ha tenido en cuenta los costes de pruebas de seguimiento, las visitas a profesionales, complicaciones al alta y los tratamientos administrados. Para el cálculo de los costes del tratamiento en el seguimiento, se ha calculado los costes para 2 años. Se observó que en las pruebas de seguimiento se

tenía un mayor coste en pacientes con gel de plaquetas, probablemente debido a que al ser una técnica nueva se procedió más rigurosamente el control de la misma. En las visitas a profesionales, también se observó un mayor coste en este grupo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. En cambio, en el tratamiento y complicaciones, aunque no hubo diferencias significativas, los costes fueron mayores en el grupo sin gel. Esto hace que el coste total del seguimiento fuese algo mayor en el grupo con gel (8724 vs. 8376), aunque sin diferencias significativas (Tabla 44).

	SIN gel	CON gel	p
	MEDIA (DE)		
Pruebas seguimiento	116,88 € (11,81)	1201,30 € (188,50)	<0,001
Visita profesional	1332,004 € (235,41)	1335,13 € (241,37)	0,95
Tratamiento	6925,03 € (8469,40)	6185,51 € (7016,38)	0,7
Complicación al alta	2,47 € (7,58)	1,78 € (5,72)	0,68
ALTA	8376,39 € (8536,48)	8723,72 € (7111,81)	0,99

Tabla 44. Costes por paciente durante el seguimiento (2 años)

6.4.4. Coste global por paciente a los 2 años de seguimiento

En cuanto al coste total por paciente, teniendo en cuenta los costes de la pre-intervención, coste de la intervención, coste de la estancia y del seguimiento, se observó que los costes fueron menores en el grupo con gel de plaquetas 13194 vs. 13267, pese a que no haya diferencias significativas (Tabla 45).

	SIN gel	CON gel	p	Coste Diferencial (sin gel-con gel)
	MEDIA (DE)			
PREINTERVENCIÓN	560 € (1273)	392 €(1089)	0,57	168 €
INTERVENCIÓN TOTAL	2473 € (1974)	2567 € (1260)	0,82	-94 €
ESTANCIA	1858 € (879)	1511 € (851)	0,11	347 €
SEGUIMIENTO	8376€ (8554)	8724 € (7134)	0,99	-348 €
TOTAL	13267 € (9034)	13194 € (8273)	0,84	73 €

Tabla 45. Coste total por paciente para 2 años

6.5. Análisis de Sensibilidad Univariante y Multivariante de los costes medios globales de los casos (Grupo con Gel) y Controles (Grupo sin Gel)

En esta sección se detalla cómo varia el coste medio total de los dos grupos (sin gel, con gel) cambiando los costes de tratamiento neo-adyuvante, tratamiento administrado durante el seguimiento (quimioterapia y radioterapia) y pruebas de seguimiento. La información resumida se encuentra en la Tabla 46.

Univariante

Se asumió que a todas las pacientes se les administró el tratamiento neo-adyuvante, con coste de 3345,28 €. Con este único cambio, el coste medio total por paciente es 16053 € para los pacientes sin gel y 16146 € para pacientes con gel.

Cambiando exclusivamente el coste del tratamiento en el seguimiento, asumiendo un coste de 7601,06 € para todas las pacientes, resultó un coste medio total de 13943 € para pacientes sin gel y 14609 € para las pacientes con gel de plaquetas.

También se varió el coste de las pruebas de seguimiento, considerando el coste que tendrían si las pacientes siguen las pautas para el grupo de los de sin gel, es decir, 2 mamografías en 2 años. En este caso, el coste medio global de los dos grupos sería 13269 € en las pacientes sin plaquetas y 12111 € en las pacientes con gel de plaquetas.

Multivariante

Al considerar dos variaciones a la vez (coste neo-adyuvante y coste tratamiento seguimiento), el coste medio total para el grupo sin gel y el grupo con gel es 16729 € y 17562 € respectivamente.

Si se hacen los cálculos considerando las tres variaciones, el coste medio total sería de 16731 € en pacientes sin gel y 16480 € en pacientes con gel.

El análisis de sensibilidad nos muestra que aunque haciendo variaciones en las variables principales del uso de recursos, al equiparar la actuación con/sin gel, la intervención con gel tiene una tendencia a ser menos costosa.

	Coste nuevo	Coste Medio Total (DE)		
	€	SIN gel	CON gel	Diferencia
Univariante				
Pre-intervención	3345,28	16053 € (8835)	16146 € (7588)	-93 €
Tratamiento seguimiento	7601,06	13943€ (2549)	14609 € (2310)	-666 €
Pruebas de seguimiento	116,88	13269 € (9032)	12111 € (8272)	1158 €
Multivariante				
Pre-intervención	3345,28	16729€ (2247) -863 € 17562€(1715)		
Tratamiento seguimiento	7601,06			
Pre-intervención	3345,28	16731 € (2244) 251 € 16480€ (1800)		
Tratamiento seguimiento	7601,06			
Pruebas de seguimiento	116,88			

Tabla 46. Tabla del coste medio total con variación de los costes de tratamiento neoadyuvante, tratamiento en el seguimiento y pruebas en el seguimiento.

Pre-intervención: Coste promedio resultante del coste de las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, Tratamiento seguimiento: Coste promedio resultante del coste de las pacientes que recibieron tratamiento en el periodo de seguimiento (quimioterapia y radioterapia). Pruebas de seguimiento: Coste de 2 mamografías

**7. CONSIDERACIONES ÉTICAS, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y
POSIBLES LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Al ser un estudio con un tamaño muestral pequeño, algunas diferencias en los resultados no alcanzan la significación estadísticamente predeterminada con una $p < 0.05$, por lo que si se aumentara la "n", observada la tendencia del presente estudio, algunos resultados podrían alcanzar la significación estadística.

Para poder realizar el estudio, el proyecto fue presentado y aceptado por el Comité de Ética del Hospital Germans Trias i Pujol (Documento que se adjunta a continuación).

Las pacientes fueron incluidas cumpliendo unos criterios de inclusión y exclusión, habiendo aceptado y firmado un consentimiento informado diseñado para el presente estudio. Del mismo modo, los donantes de plaquetas, también debieron aceptar y firmar el consentimiento informado del BST (Banco de Sangre y Tejidos del Hospital Germans Trias i Pujol), para poder proceder a la plaquetoaféresis y manipulación de las plaquetas en el quirófano para crear el gel de plaquetas (Presentado en el capítulo 5. Muestra poblacional y Metodología, en el apartado 5.4.1. Protocolo preoperatorio de los casos).

Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè Ètic d'Investigació Clínica

Ctra. De Canyet, s/n
08916 Badalona
Tel. 93-497.89.55
Fax 93-497.89.74
E-mail: ceic.germanstrias@gencat.net

A/A.: Dr. J. F. Julián Ibáñez
CIRURGIA GENERAL I DIGESTIVA
Hospital U. Germans Trias i Pujol

Ref. CEIC: AC-08-018

TÍTULO: Valoración de la reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas de donante sano en el tratamiento conservador de las neoplasias de mama. Versión: no aplica
PROMOTOR: Servei de Cirurgia General i Digestiva (Hospital U. Germans Trias i Pujol)

El Dr. Joan Costa Pagès, Vicepresidente del Comitè Ètic de Investigación Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

CERTIFICA

Que en la reunión de fecha 6 de junio de 2008 se emitió el dictamen adjunto cumpliendo los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIC sea válida.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente

Dr. J. Ara del Rey, Director Médico

Vicepresidente

Dr. Joan Costa i Pagès, Farmacología Clínica

Secretaria

Dra. Maria Villagrasa Serrano, Aparato Digestivo

Secretaria Técnica

Sra. A. Fortes Villegas

Vocales

Sra. R. Albertí Batlle, Enfermería

Dr. S. Altimir Losada, Geriatria

Dra. C. Balaña Quintero, I.C.O.

Dra. P. Giner Boya, Farmacia

Sra. I. Jiménez López, U.A.U.

Dra. A. López Andrés, Farmacología Clínica

Sra. A. Martín Abía, Enfermería

Dra. E. Montané Esteve, Farmacología Clínica

Dr. A. Palomo Nicolau, Psiquiatria, Centres Assistencials Dr. Emili Mira

Dr. J. Peláez de Loño, Inspección Farmacéutica, Área 6

Dra. C. Ramo Tello, Neurología

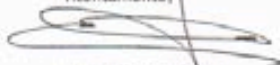
Dr. R. Romero Godzález, Nefrología

Dr. J. Romeu Fontanillas, Medicina Interna

Dr. M. Soler Obradors, Medicina Intensiva

Sr. A. Vitoria Gómez, Jurista

Atentamente,



Dr. Joan Costa Pagès
Vicepresidente CEIC
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



Germans Trias i Pujol Hospital
Institut Català de la Salut
Comitè Ètic d'Investigació Clínica

Badalona, 14 de Julio de 2008
JCP/afv

Germans Trias i Pujol
Hospital

Direcció mèdica
Ctra. De Canyet, s/n
08916 Badalona

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

El Dr. Jordi Ara del Rey, Director del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica.

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital U. Germans Trias i Pujol, para que sea realizado en este Centro el estudio titulado:

"Valoración de la reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas de donante sano en el tratamiento conservador de las neoplasias de mama."

Que será realizado por el Dr. J. F. Julián Ibáñez del Servicio de Cirugía General y Digestiva como investigador principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este estudio.

Que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firma en Badalona a 14 de julio de 2008

Firmado:



Dr. Jordi Ara del Rey

Nº REF: AC-08-018

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Joan Costa Pagès, Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital U. Germans Trias i Pujol para que se realice el ensayo clínico titulado "Valoración de la reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas de donante sano en el tratamiento conservador de las neoplasias de mama."

y considera que:

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos versión/fecha no aplica, y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol por el Dr. J. F. Julián Ibáñez como investigador principal.

Lo que firmo en Badalona, a 6 de junio de 2008

Fdo.: Dr. Joan Costa Pagès

Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



8. DISCUSIÓN

La cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama supone un gran reto para el cirujano: conseguir unos márgenes libres que garanticen el éxito de la intervención, evitando resecciones demasiado amplias que conlleven alteraciones morfológicas y morfométricas de la glándula mamaria.

Si nos atenemos a las cifras reflejadas en la literatura, que varían entre un 10 y un 35 % en la tasa de reintervenciones por márgenes afectos y entre un 20 y un 40% en la tasa de alteraciones cosméticas postoperatorias, podemos constatar que se trata de un problema de considerables dimensiones (41).

En la actualidad disponemos de diversas técnicas para minimizarlas retracciones, deformidades y asimetrías de la mama operada. Sin embargo, estas técnicas conllevan a menudo cirugías largas y complejas que requieren de un equipo quirúrgico especializado, con una morbilidad y defectos en la zona donante no menospreciables (160). De entre estas técnicas, se está empleando desde hace algunos años el uso de adipocitos centrifugados para recuperar volumen (Lipofilling) en pacientes que muestran defectos morfológicos tras la tumorectomía. A pesar de tener una buena aceptación y difusión, implica someter a la paciente a una o más intervenciones posteriores. No obstante, el seguimiento de las pacientes se ve dificultado por el artefacto de las microcalcificaciones que, con frecuencia, aparecen en las mamografías y que dificulta el seguimiento oncológico (94).

La nueva técnica quirúrgica reitutiva con gel de plaquetas que proponemos nos permite realizar una exéresis de los tumores con un margen de seguridad ampliado,

lo que disminuye la probabilidad de enfermedad residual en el lecho tumoral y, a la vez, conseguir recuperar el volumen mamario en el mismo acto quirúrgico.

Es de destacar, que probablemente al poder disponer de una material para rellenar el defecto volumétrico de la tumorectomía, el cirujano ha practicado unos márgenes tumorales con más seguridad y más amplios en el grupo plaquetas, con la tranquilidad de no tener que preocuparse por el defecto estético, prevalenciando únicamente el objetivo de la exéresis tumoral completa. En el presente estudio se pone de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos (sin/con gel) en cuanto a los márgenes libres de tumor y la tasa de reintervenciones por márgenes afectos. Un 23,33% de pacientes sin gel tiene márgenes afectos (7 pacientes de 30), de las cuales se reintervienen para ampliar márgenes un 85,71% (6 de los 7 pacientes, pues uno de ellos se decide sólo radioterapia adyuvante), mientras que del grupo con gel, sólo hubo 1 caso de margen afecto, y no fue propiamente un margen afecto, sino que fue una segunda neoplasia que se objetivó en la zona del margen de ampliación y que obligó a practicar una mastectomía. Esta diferencia tan clara de márgenes afectos en la tumorectomía practicada en ambos grupos ha sido tan evidente, que completamos el estudio, analizando con detalle, cuánto más amplio (en cm) eran los márgenes libres de tumor en ambos grupos y de nuevo hallamos diferencias estadísticamente significativas. El grupo plaquetas tenía una media de margen libre de 1.5 cm (DE 0,51), mientras que el grupo sin gel de plaquetas la media del margen libre de tumor era de 0,6 cm (DE 0,48). Tras éste análisis detallado referente a los márgenes afectos y la tasa de reintervenciones, vemos que los resultados del grupo sin gel, 23,33% pacientes con márgenes afectados y de éstos reintervenidos el 85,71%, no difieren de los hallazgos en la literatura, que estima entre un 10 a un 35% de tasa de reintervenciones por márgenes afectados. Sin embargo, lo que si es relevante, es que en el grupo con gel

no tenemos ningún margen afectado tras exéresis del tumor mamario primario, por lo que no existen reintervenciones para ampliación de márgenes.

Si miramos el tamaño total de la pieza extirpada en ambos grupos, grupo plaquetas: tamaño tumoral medio de 1.97 cm y margen libre medio de 1.5 cm, superan los 3 cm de pieza quirúrgica extirpada, considerándose hoy en día el límite del tamaño aconsejado para la cirugía conservadora de la mama (siempre individualizando cada caso en función del volumen mamario total). La aplicación del gel de plaquetas supondría en este sentido, el poder realizar cirugía conservadora en tumores de mayor tamaño (> a 3 cm) que hoy en día son tributarios de mastectomía, resultando en una disminución en las indicaciones de la mastectomía, que actualmente representan todavía un 30-35 % de la cirugía oncológica mamaria (261).

En cuanto al seguimiento iconográfico, observamos que los hallazgos son reproducibles, por lo que facilita su seguimiento y no aparecen microcalificaciones ni imágenes dudosa o sospechosas que pudieran suponer un problema para futuros controles. Sin embargo, el radiólogo debe conocer que la paciente a la que se le realiza el control se le ha implantado el gel y debe conocer los hallazgos radiológicos habituales, en las diferentes fases del seguimiento. Por ejemplo, en la ecografía inicialmente aparece un nódulo hipoecoico con halo hiperdenso, que con los meses aparece ecos en su interior y es más hiperdenso, hallazgos similares también en la resonancia magnética mamaria, mientras que en la mamografía, aquellas mamas con patrón fibroglandular, el gel de plaquetas puede no ser perceptible y en mamas con mayor componente adiposo, el gel de plaquetas se muestra como nódulo hiperdenso de márgenes mal definidos.

Respecto al estudio anatomopatológico que se practicó al año de la intervención en la zona donde se había implantado el gel de plaquetas, se observa que mayoritariamente aparece fibrosis y tejido cicatricial colagenizado, mientras que el tejido mamario identificado en las muestras se interpretó como contaminación del tejido circundante a la tumorectomía.

A nivel bioquímico, se conoce que los factores de crecimiento que liberan las plaquetas pueden tener un efecto inmunovigilante hacia la transformación neoplásica de las células del lecho quirúrgico, así como un efecto inmunomodulador en la respuesta inflamatoria.

Si nos atenemos al hecho de que en los 2 años de seguimiento medio no hemos observado ni una sola recidiva (la tasa descrita en la literatura oscila entre un 3 y un 16%) podemos intuir, aunque se necesita un mayor tiempo de seguimiento, que este efecto podría acelerar el proceso de curación de la herida al mismo tiempo que proteger de la recidiva local (262).

El tratamiento ganglionar no afecta a la elección de la técnica, de hecho en el estudio se practicó biopsia del ganglio centinela en la mayoría de los casos (sin gel 77.77% y con gel 82,76%) y vaciamiento axilar (33,33% y 44,83% respectivamente), así como tampoco interfiere en el tratamiento neoadyuvante. En el estudio 5 pacientes con gel y 4 del grupo plaquetas se realizó quimioterapia neoadyuvante.

En lo referente al tratamiento postoperatorio con radioterapia, éste no se vio alterado por la presencia del gel de plaquetas en el lecho quirúrgico ya que el gel muestra un efecto blanco para la radiación. Pero es que además, el hecho de obtener unos márgenes más

amplios permitiría evitar el Boost que se lleva a cabo en la zona donde hay menor margen de seguridad (262).

Para poder comparar el resultado estético y el mantenimiento volumétrico del seno, se han practicado fotografías seriadas durante el seguimiento. Para poder interpretar y homogeneizar la descriptiva fotográfica se ha empleado al Escala modificada de Clough , con lo que se observa que el 76,47% de las pacientes mantiene la forma y volumen del seno al año de la intervención, mientras que las restantes a las que no se ha conseguido mantener el volumen mamario, el resultado estético no difiere de aquellas a las que no se les aplicado el gel de plaquetas.

Dado que uno de los objetivos era obtener un mejor resultado estético de la mama con la aplicación del gel de plaquetas, hemos querido que las pacientes fueran partícipes del proyecto aportándonos su opinión. Para ello se diseñó un test de calidad de vida adaptado según el cuestionario SF-36 (The medical outcome study short Form-36) objetivando que en el grupo con gel tienen una mejor valoración en cuanto a su estado emocional, su vitalidad, vida social y estado mental. Con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo sin gel (excepto en el apartado emocional que no llegó a alcanzar la significación estadística). Otro test que se les pasó a las pacientes de ambos grupos, el FACT-B (Functional assesment of the cancer therapy-breast), que valora tanto el bienestar social como el funcional, también objetivó mejor puntuación en las pacientes intervenidas con gel de plaquetas (aunque sin diferencias estadísticamente significativas). El cuestionario adaptado de Body Image Scale fue también significativamente mejor para el grupo con gel de plaquetas. Finalmente, al grupo de pacientes intervenidas con gel de plaquetas se les solicitó que se valoraran su resultado estético de la mama intervenida y de media su puntuación fue de 88.81 sobre 100, frente al 84,8 puntuado por el propio cirujano. Estos resultados denotan que las pacientes están satisfechas con el resultado estético y emocionalmente les ayuda a superar con

mejor optimismo el resto del tratamiento del cáncer de mama tras la cirugía, que supone una etapa dura y larga con muchos efectos secundarios, que sólo la paciente y sus familiares conocen cómo les puede llegar a afectar personal y socialmente.

Para poder hacer un correcto estudio de la nueva técnica quirúrgica que se plantea, hemos querido completar el estudio con un análisis exhaustivo de los recursos empleados, pues nos parecía interesante demostrar que además de ser un beneficio estético y oncológico como se ha objetivado con las evaluaciones personales de las pacientes y con la tasa de reintervenciones y recidivas, podía suponer además un ahorro económico, con lo que las ventajas de esta nueva práctica quirúrgica serían óptimas.

El estudio de los recursos empleados durante la intervención, demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los costes, si analizamos los 2 grupos (sin/con gel) respecto al tratamiento neoadyuvante, el tipo de marcaje tumoral, las pruebas preoperatorias y peroperatorias. Sin embargo, el coste de la intervención es mayor en el grupo con gel (2370,68 euros vs 1554, 62 euros (sin gel)), porque lógicamente el tiempo en quirófano es mayor en el grupo con gel, con una media de 18 minutos más, que es el tiempo requerido para el cálculo del volumen tumoral y la creación del gel de plaquetas in situ, por el coste del médico del banco de sangre que interviene en la elaboración del gel y el propio coste de la plaquetoféresis para obtener el plasma rico en plaquetas (500 euros).

El coste adicional por las reintervenciones por márgenes afectos, fue mayor en el grupo sin gel porque todos las pacientes con márgenes afectos eran del grupo sin gel, pero las diferencias no han sido significativamente significativas, porque se ha

contabilizado el coste de la mastectomía del grupo con gel de la paciente que se identificó una segunda neoplasia en el margen de la tumorectomía.

En cuanto a los recursos durante la estancia hospitalaria, vemos que no hay diferencias en cuanto a los días de ingreso, pero sí respecto a las complicaciones intrahospitalarias, presentando el grupo sin gel mayor índice de hematoma postoperatorio no complicado y un caso de hematoma grave que requirió punción aspiración y antibióticos endovenosos. Esta mayor incidencia de hematoma en el grupo sin gel, se podría explicar por la ausencia de material que rellene el lecho tumoral, con lo que no se ejerce compresión directa sobre el lecho de resección y pudiera favorecer el sangrado postoperatorio. Tras el alta, también se hizo un seguimiento de las complicaciones, observando más casos de seroma en el grupo sin gel, probablemente también por el hecho de que en el grupo con gel al rellenar la cavidad de tumorectomía con plaquetas, la formación de seroma es menor. El coste de las complicaciones al alta, sin embargo, fue mayor para el grupo con gel porque los pocos casos de mastitis (2 en grupo con gel y 1 grupo sin gel) requirieron tratamiento antibiótico que encarece los costes.

Para el estudio de recursos durante el seguimiento tras el alta hospitalaria, se han analizado el régimen de visitas en consultas externas, las pruebas complementarias de control (ecografía, mamografía y resonancia magnética nuclear) y el tratamiento adyuvante (radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia). Se observó mayor gasto en el grupo plaquetas por planificar un mayor número de pruebas complementarias de control postoperatorio y mayor visita a los profesionales, puesto que al tratarse de una técnica nueva, requería una vigilancia más exhaustiva.

Una vez ya detallados estos costes, si tenemos en cuenta todos los costes totales por paciente a los 2 años de seguimiento, respecto al gasto de la pre-intervención, la intervención, la estancia hospitalaria, el coste de las complicaciones y el

seguimiento, observamos que aún tratándose de una técnica nueva que requiere más recursos inicialmente, el coste del grupo plaquetas fue menor (13.194 vs 13.267 grupo sin gel). Aún así, se ha querido acabar de completar el estudio económico realizando un estudio univariante y multivariante, modificando las variables principales (coste pre-intervención: coste promedio del tratamiento neoadyuvante, coste del tratamiento de seguimiento: quimioterapia y radioterapia, pruebas de seguimiento: considerando el coste de seguimiento con sólo 2 mamografías que es el seguimiento que se les hace a las pacientes sin gel) y tras el análisis de sensibilidad, queda demostrado que al equipar el grupo sin gel con el del con gel en cuanto a recursos, la intervención con gel de plaquetas tiende a ser menos costosa, aún asumiendo un coste adicional para la obtención del plasma rico en plaquetas (PRP).

Para finalizar, podemos decir que la reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas en el mismo acto quirúrgico de la tumorectomía, es un procedimiento simple, económico, rápido y personalizado al tamaño del tumor. Es una técnica reproducible tanto en tumores de mama malignos como benignos e independiente de la localización del tumor y que está demostrando, en nuestra experiencia, ser una alternativa válida en la cirugía conservadora del cáncer de mama, en la mayoría de los casos, con una tasa baja de complicaciones y con unos resultados estéticos alentadores.

9. PRESUPUESTO, FINANCIACIÓN y ESTADO DE PROTECCIÓN INTELECTUAL

En la elaboración de este proyecto se ha contado con los fondos Europeos del Programa VALTEC 09-2-0098 (ACC10) de la Generalitat de Catalunya (Seguidamente se adjuntan los Documentos de la resolución de la subvención).

El uso del gel de plaquetas para la reconstrucción volumétrica de la mama está protegida por patente (número de solicitud: ES20090143) a la OEPM con data de solicitud 11 Junio 2009. La Universidad Autónoma de Barcelona, el Hospital Germans Trias i Pujol i la empresa pública Banc de Sang i Teixits han participado en el proyecto y son propietarios de la patente.



FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL

Miquel Angel Gassull Duro

Carretera de Can Ruti, camí de les Escoles, s/n
08916 - Badalona

ENTITAT: FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERM/
NIF: G60805462
TÍTOL PROJECTE: Ús de gel de plaquetes per a la cirurgia restitutiva de volum de la mama (prp)
NÚM.EXPEDIENT: VALTEC09-2-0098

En relació a la sol·licitud d'ajut referenciada, presentada davant el CIDEM en data 15 d'octubre de 2.009 d'acord amb allò disposat a: Resolució IUE/1481/2009, de 12 de maig (DOGC núm. 5390 de 29.5.2009) de convocatòria de la concessió de subvencions destinades a incentivar els projectes i les activitats de valorització de tecnologia dutes a terme per entitats oferents de tecnologia., enregistrada amb el número d'expedient VALTEC09-2-0098.

Atesa l'avaluació de la Comissió de valoració constituïda en base a l'apartat 10.1 de l'esmentada Resolució, en la seva reunió de 25 de novembre de 2.009.

RESOLC :

Primer. Atorgar al projecte presentat una subvenció que suposa la concessió d'un import de 79.360 € (setanta-nou mil tres-cents seixanta euros) a FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL per a la realització d'una despesa de 99.200 € * (noranta-nou mil dos-cents euros) per tal de dur a terme el projecte "Ús de gel de plaquetes per a la cirurgia restitutiva de volum de la mama (prp)", d'acord amb el pressupost presentat a la sol·licitud de subvenció i seguint la següent distribució:

Concepte	Cost.Subv.Acceptat	Ajut Concedit
Adquisició d'equipaments	78.200,00	62.560,00
Col·laboracions externes	21.000,00	16.800,00
Total :	99.200,00	79.360,00

* En el cas que la despesa subvencionable acceptada sigui menor que la presentada pel sol·licitant s'adjunta un annex amb el detall de despeses no acceptades

Segon. El projecte s'haurà de portar a terme entre 15 d'octubre de 2.009 i 15 d'octubre de 2.011 i com a màxim el 15 de novembre de 2.011, el beneficiari de l'ajut haurà de justificar la realització de l'actuació subvencionada davant el CIDEM, existint la possibilitat d'una ampliació d'aquests terminis sempre i quan existeixi una petició d'ampliació per part del beneficiari anterior a la finalització dels esmentats terminis i es compleixi el que estableix l'article 49 de la Llei 4/1999 de modificació de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú.

Tercer. El beneficiari de l'ajut haurà de justificar la realització de l'actuació subvencionada davant el CIDEM, mitjançant la presentació de la següent documentació:

- 1- Una relació classificada de les despeses realitzades, segons el model que es trobarà disponible a la pàgina web del CIDEM (www.acc10.cat)
- 2- Còpies de les factures que acrediten la realització d'una despesa de 99.200 € (noranta-nou mil dos-cents euros) juntament amb els corresponents justificants de pagament de l'import total de les factures. Les dates de les factures poden anar des de 15 d'octubre de 2.009 fins a 15 d'octubre de 2.011, mentre que la data dels comprovants de pagament podrà ser, com a màxim, tres mesos posterior al 15 d'octubre de 2.011.
- 3- Una relació detallada d'altres subvencions que s'hagin obtingut pel mateix projecte, especificant-ne la quantia, la data d'atorgament i l'ens atorgant. En el cas que no s'hagin produït variacions en la informació aportada en el moment de la sol·licitud d'ajut únicament caldrà aportar una declaració de l'empresa en la qual s'hi indiqui aquest fet.
- 4- Una memòria tècnica del projecte segons el model que es trobarà disponible a la pàgina web del CIDEM (www.acc10.cat)
- 5- Si s'escau, memòria justificativa de les desviacions entre l'actuació justificada i la inicialment subvencionada.

Alternativament, el punt 2 de l'apartat tercer es pot substituir per un informe d'un auditor de comptes inserit com a exercitant en el Registre Oficial d'Auditors de Comptes depenent de l'Institut de Comptabilitat i Auditoria de Comptes. En aquells casos en que el beneficiari estigui obligat a auditar els seus comptes anuals aquest informe d'auditoria haurà d'estar realitzat pel mateix auditor. Aquest informe s'haurà de referir a la totalitat de les despeses relacionades en la relació que s'estableix al punt 1, i el seu abast serà el següent:

- . Comprovació de que els documents justificatius corresponen a l'actuació subvencionada tal com aquesta es descriu en l'imprès de sol·licitud.
- . Comprovació que les dates dels documents justificatius es troben dins de les dates marcades a la resolució d'atorgament de l'ajut.
- . Comprovació de que les despeses justificatives compleixen els requisits legals vigents, de que han estat pagades i de que han estat correctament comptabilitzades.
- . Comprovació de que els documents justificatius corresponen al beneficiari de la subvenció.

El cost d'aquest informe es considera subvencionable i la data de la seva factura justificativa pot ser posterior a l'exercici de la convocatòria.

En el cas de subvencions d'import inferior a 60.000 euros, existeix la possibilitat d'aportar només la documentació sol·licitada en el punt 1 de l'apartat tercer, és a dir, una relació classificada de les despeses realitzades, segons el model que es trobarà disponible a la pàgina web del CIDEM (www.cidem.com) així com també la documentació indicada en els punts 3, 4, i 5 de l'esmentat apartat. En aquests casos, el CIDEM establirà un procediment de mostreig per comprovar els justificants que estimi oportuns i que li permetin tenir evidència raonable sobre l'aplicació adequada de la subvenció, per la qual cosa podrà requerir al beneficiari la remissió dels justificants de despesa subvencionats.

Quart D'acord amb el que estableix l'apartat 16 de la Resolució d'ajuts, si el beneficiari vol obtenir una bestreta de pagament, haurà de presentar aval atorgat per una entitat bancària o financera per l'import de la subvenció pagat a la bestreta, incrementat amb els interessos corresponents fins a la finalització del projecte. L'aval s'alliberarà amb la certificació prèvia conforme han estat realitzades les despeses objecte de l'ajut.

Cinquè. D'acord amb el que estableix l'apartat 15 de la Resolució d'ajuts, és un requisit necessari per percebre subvencions el compliment per part del beneficiari de les seves obligacions amb la Generalitat de Catalunya, l'Estat i la Seguretat Social.

Sisè. Si el beneficiari no compleix les condicions d'atorgament de l'ajut per causes que li siguin imputables directament, l'ajut es reduirà en proporció a l'incompliment esmentat, sens perjudici que l'òrgan concedent en disposi la revocació total en cas que no s'assoleixin els objectius de la subvenció, i en qualsevol cas, amb la notificació i l'audiència prèvies al beneficiari, el qual podrà justificar les causes de l'incompliment. També serà causa de revocació si incorre en alguna de les causes previstes en l'apartat 18 de la Resolució d'ajuts.

Setè. La present subvenció està cofinançada en un 50% pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER) de la Unió Europea, en el marc de la Subvenció Global del Programa Operatiu del FEDER de Catalunya. En aquest marc l'empresa beneficiària es compromet a respectar la normativa comunitària, estatal i regional aplicable en els següents apartats:

- Comptabilització separada de les operacions afectades per la subvenció, a través d'una identificació precisa - a través d'un codi identificatiu - dels apunts comptables d'ingressos i despeses incloses en les declaracions d'execució del projecte subvencionat o la generació d'un projecte comptable específic en els sistemes de control de l'empresa.
- Custòdia i conservació de la documentació fins a cinc anys des de la finalització del projecte subvencionat.
- Aplicació de les mesures de publicitat i presència dels Fons Europeus que marca la normativa comunitària (Reglament (CE) 1828/2006).

Les entitats que es trobin dins de l'àmbit d'aplicació subjectiva de la Llei 30/2007, de 30 d'Octubre, de Contractes del Sector Públic, hauran d'aplicar els procediments previstos pes seus articles en el grau determinat per la seva naturalesa pública i/o privada i la seva naturalesa, o no, de poder adjudicador, en la contractació de tots aquells béns o servis afectes a les activitats subvencionades.

Vuitè. Contra la present resolució, que no exhaurix la via administrativa, es podrà interposar recurs d'alçada davant el president del Comitè Executiu del CIDEM en el termini d'un mes a comptar de l'endemà de la seva notificació.

Carme Botifoll i Alegre

Directora del CIDEM
Barcelona, 14 de desembre de 2.009

VALTEC09-2-0098

FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMAN

Concepte	Detall cost	Cost Pre
Adquisició d'equipaments	Biòpsia (estudi histològic) Estudio iconogràfic (ecografia, mamografia i ressonància magnètica) Manteniment de la sol·licitud de patent durant 2 anys Material fungible Prp	
Col·laboracions externes	Consultoria estratègica Estudi de mercat a espanya	
Despeses de personal		
Despeses de viatges		

Guia orientativa de l'abast de l'informe d'auditoria per justificar els ajuts

El beneficiari pot justificar la realització de l'actuació subvencionada mitjançant la presentació d'un informe d'un auditor de comptes inscrit com a exercitant al Registre Oficial d'Auditors de Comptes. En el cas en que el beneficiari estigui obligat a auditar els seus comptes anuals, l'informe d'auditoria haurà d'estar realitzat pel mateix auditor.

Aquest informe s'haurà de referir a la totalitat de les despeses relacionades i el seu abast mínim serà el següent:

- 1) Identificació del beneficiari
- 2) Identificació de l'òrgan gestor de la subvenció
- 3) Identificació de la subvenció rebuda, mitjançant la indicació de la resolució de concessió i, si s'escau, d'altres resolucions posteriors que modifiquin l'anterior
- 4) Identificació de la relació classificada de despeses realitzades (segons el model que es trobarà disponible a la pàgina web del CIDEM) que serà objecte de la revisió i que s'acompanyarà com a annex a l'informe.
- 5) Referència a l'aplicació de l'Ordre EHA/1434/2007, de 17 de maig (BOE núm. 125 de 25.5.2007) en la realització de la revisió, així com de la resta de la normativa que regula la subvenció.
- 6) Detall dels procediments portats a terme i abast dels mateixos
- 7) Menció a que el beneficiari ha facilitat tota la informació sol·licitada per l'auditor per a la realització de la revisió. En cas que el beneficiari no hagués facilitat tota la informació sol·licitada, es mencionarà aquesta circumstància amb indicació de la informació omesa.
- 8) Resultat de les comprovacions realitzades, que han de tenir el següent abast:

Per actius, materials, despeses d'assessorament extern i d'altres despeses:

- Comprovació de que els documents justificatius corresponen a cadascun dels elements subvencionats tenint en compte la descripció de les despeses subvencionables efectuada per l'empresa a l'imprès de sol·licitud i les despeses acceptades segons la resolució de concessió de l'ajut.
- Si s'escau, descripció dels canvis que s'hagin produït en els elements subvencionats inicialment, anàlisi sobre l'impacte d'aquest canvi sobre l'objecte de l'actuació subvencionada i indicació sobre si el canvi ha estat acceptat prèviament pel CIDEM.
- Comprovació de que tant les dates de les factures com les dels comprovants de pagament es troben dins de les dates marcades a la resolució de concessió de l'ajut o en les possibles ampliacions de termini.
- Comprovació de que les factures corresponen al beneficiari de l'ajut i que compleixen els requisits legals vigents.
- Comprovació de que el beneficiari disposa dels documents originals acreditatius de la despesa justificada i del seu pagament així com que aquests documents han estat reflectits en els registres comptables.
- Si s'escau, identificació de les despeses presentades com a justificants de l'actuació i que no han estat acceptades, indicant-ne l'import i el motiu de la no acceptació.
- Que el beneficiari disposa d'ofertes de diferents proveïdors en els supòsits previstos a l'article 31.3 de la Llei General de Subvencions, i d'una memòria

que justifiqui raonablement l'elecció del proveïdor en aquells casos en que aquesta no hagi recaigut en la proposta econòmica més avantatjosa.

- Sol·licitud al beneficiari d'una declaració relativa al finançament de l'activitat subvencionada. L'auditor sol·licitarà de l'entitat beneficiària una declaració que contingui la declaració detallada d'altres recursos o subvencions que hagin finançat l'activitat subvencionada, amb indicació del seu import i de la seva procedència. Sobre la base d'aquesta informació i de les condicions imposades al beneficiari per a la percepció de la subvenció objecte de revisió, l'auditor analitzarà la concurrència de subvencions, ajudes, ingressos o recursos per a la mateixa finalitat, procedents de qualsevol Administració o ens públics o privats, nacionals, de la Unió Europea o organismes internacionals, a efectes de determinar la possible incompatibilitat y, si s'escau, l'excés de finançament.

Per despeses de personal:

- Comprovació de que els documents justificatius corresponen a cadascun dels elements subvencionats tenint en compte la descripció de les despeses subvencionables efectuada per l'empresa a l'imprès de sol·licitud i les despeses acceptades segons la resolució de concessió de l'ajut.
- Comprovació de que les persones incloses en la justificació, les hores imputades i el seu cost coincideixen amb les despeses aprovades segons la resolució de concessió.
- Comprovació de que les persones estan incloses en el document TC2 de la Seguretat Social
- Si s'escau, descripció dels canvis que s'hagin produït en les persones subvencionades inicialment, anàlisi sobre l'impacte d'aquest canvi sobre l'objecte de l'actuació subvencionada i indicació sobre si el canvi ha estat acceptat prèviament pel CIDEM.
- Comprovació de que les dates de les nòmines es troben dins de les dates marcades a la resolució de concessió de l'ajut o en les possibles ampliacions de termini.
- Comprovació de que el beneficiari disposa dels documents originals acreditatius de la despesa justificada i del seu pagament així com que aquests documents han estat reflectits en els registres comptables.
- Si s'escau, identificació de les despeses presentades com a justificants de l'actuació i que no han estat acceptades, indicant-ne l'import i el motiu de la no acceptació.
- Sol·licitud al beneficiari d'una declaració relativa al finançament de l'activitat subvencionada. L'auditor sol·licitarà de l'entitat beneficiària una declaració que contingui la declaració detallada d'altres recursos o subvencions que hagin finançat l'activitat subvencionada, amb indicació del seu import i de la seva procedència. Sobre la base d'aquesta informació i de les condicions imposades al beneficiari per a la percepció de la subvenció objecte de revisió, l'auditor analitzarà la concurrència de subvencions, ajudes, ingressos o recursos per a la mateixa finalitat, procedents de qualsevol Administració o ens públics o privats, nacionals, de la Unió Europea o organismes internacionals, a efectes de determinar la possible incompatibilitat y, si s'escau, l'excés de finançament.

10. CONCLUSIONES

La aplicación del gel de plaquetas en la mama sincrónica a la cirugía exéretica tumoral, consigue mantener el volumen mamario en el 75,75% de los casos a los 2 años de la intervención.

Los márgenes quirúrgicos libres de neoplasia del grupo plaquetas fueron más amplios que los del grupo control.

Al no presentar márgenes afectos ninguna paciente del grupo plaquetas, no hubieron reintervenciones para ampliar márgenes.

Tampoco se han observado recidivas de la neoplasia de mama en el grupo plaquetas a los 2 años de seguimiento.

La biopsia que se practicó al año de la intervención quirúrgica en el lecho tumoral donde se había implantado el gel de plaquetas, mayormente objetivaba tejido de cicatrización.

En cuanto al estudio económico, observamos que aunque las pacientes del grupo del gel de plaquetas requirieron un uso de recursos mayor durante la intervención quirúrgica (tiempo quirúrgico, profesionales y el gel de plaquetas) y el seguimiento posterior fue también más intensivo (seguimiento iconográfico y profesional), la menor estancia hospitalaria, la reducción en la incidencia de complicaciones y de reintervenciones, compensó sobradamente aquellos sobrecostes, dando lugar a un coste total menor para las pacientes intervenidas con gel de plaquetas.

Dado que tanto el tiempo quirúrgico como el mayor seguimiento se asocian al carácter novedoso de la técnica, es probable que ambos parámetros se igualen a los actuales (tumorectomía convencional sin gel de plaquetas), a medida que la experiencia con esta técnica se consolide. En este sentido, un análisis de sensibilidad en el que se ha asumido un coste quirúrgico y de seguimiento igual en las mujeres intervenidas (independientemente del uso o no del gel de plaquetas), muestra que el ahorro potencial del uso del gel de plaquetas podría ser mayor que el observado en el presente estudio.

Las escalas de valoración de calidad de vida y percepción estética, reflejan una mejor valoración para el grupo plaquetas, siendo el resultado estético, como balance general, más favorable.

11. DIVULGACIÓN/RELEVANCIA CIENTÍFICA Y APLICABILIDAD CLÍNICA

La presentación del estudio en la Academia de Ciencias Médicas de Barcelona, con el título: “ Cirugía reitutiva: reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas en la cirugía conservadora de las neoplasias de mama”, fue designada como mejor presentación del año 2009-2010 con el Premio "Manuel Corachán".

Los resultados preliminares de este estudio han sido aceptados para su publicación como artículo original en la Revista de Cirugía Española:

Julián JF, Navinés J, Botey M, Pascual I, Balibrea JM, Fernández-Llamazares J, Grífols JR, Mariscal A. Use of platelet gel in breast reconstruction after breast-conserving cancer surgery. *Cir Esp*. 2012 Jun 20. [Epub ahead of print]

Respecto a su aplicabilidad clínica, el gel de plaquetas supone una alternativa no sólo para la reconstrucción volumétrica en el tratamiento del cáncer de mama, sino que permite ampliar los márgenes de resección y en consecuencia disminuir la tasa de reintervenciones por márgenes afectos, por lo que podría implantarse como una nueva alternativa a la cirugía conservadora actual de los tumores de mama benignos y malignos.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clough KB, Heitz D, Salmon RJ. Cirugía locorregional del cáncer de mama. In: Enciclopedia médico quirúrgica. Paris: Elsevier; 2004.
2. Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Lope V. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. Revista de Psicopatología y Psicología Clínica. 2007;4(2):231-48.
3. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). Breast. 2012 Feb;21(1):77-82.
4. Falkenberg SS, Legare RD. Risk factors for breast cancer. Obst and Gyn Clin. 2002 March;29(1):159-72.
5. Key TJ, Verkasato PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol. 2001;2(3):133-40.
6. La Vecchia C. Menopause, hormone therapy and breast cancer risk. Europ J Cancer Prev. 2003;12:437-8.
7. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. Ann Surg. 2003;237:474-82.
8. Fiorica J. Prevention and treatment of breast cancer. Obst and Gyn Clin. 2001;28(4):711-26.
9. Estadísticas de cancer de los Estados Unidos, 2004. Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health 2004;15(3):202-203.
10. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumours. IARC press. 2003.
11. Tavassoli FA, Devilee P, editors. WHO Classification of Tumours Pathology of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press.2003.
12. Pinder SE, Murray S, Ellis IO. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. Cancer. 1998;83: 1529-1539.

13. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, et al. Histological grading of breast carcinomas. A study of interobserver agreement. *Hum Pathol.* 1995; 26: 873-9.
14. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 966-78.
15. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast* . 3a ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 1400p.
16. Carter GL, Allen C, Henson DE. Relation of tumour size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63:181-7.
17. Emad A, Rakha, Ian O. E. Prognostic markers in triple- negative breast cancer. *Cancer.* 2007, 109:25-32.
18. Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ. The Incremental Contribution of Clinical Breast Examination to Invasive Cancer Detection in a Mammography Screening Programm. *AJR* 2005;184:428-32.
19. TNM (Classification of breast cancer:changes and comments on the 7th edition. *Pathologe.* 2010 Sep;31(5):361-6.
20. Margolies L. Mammographic screening for breast cancer: 2010. *Mt Sinai J Med.* 2010 Aug;77(4):398-404.
21. Lehman C, Holt S, Peacock S. Use of the American College of Radiology BIRADS Guidelines by Community radiologists: Concordance of assessments and recommendations assigned to screening mammograms. *AJR.* 2002; 179: 15-20.
22. Law J, Faulkner K, Young KC. Risk factors for induction of breast cancer by x-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol.* 2007;80:261-6.
23. Bartella L, Smith C, Dershaw D. Imaging breast cancer. *Radiol Clin Norh Am.* 2007;45: 45-67.

24. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology*. 1999;213: 849-99.
25. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR*. 2006;186:1342-48.
26. Pediconi F, Miglio E, Telesca M, Luciani ML, Kirchin MA, Passariello R, et al. Effect of Preoperative Breast Magnetic Resonance Imaging on Surgical Decision Making and Cancer Recurrence Rates. *Invest Radiol*. 2012 Feb;47(2):128-35.
27. Bland Kirby I. *La mama: Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamérica, 2007.
28. Fraile M, Rull M, Julian JF, Castellà E, Barnadas A, Alastrué A. Selective biopsy of the sentinel ganglion in patients with breast cancer. Initial results. *Med Clin*. 1999 Jun 19;113(2):52-3.
29. Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol*. 2000 Jun;11(6):701-5.
30. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1227-32.
31. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology guide line recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7703-20
32. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:599-609.

33. Vargas C, Kestin L, Go N. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1514-21.
34. Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347:1233-41.
35. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology.* 2005; 19:159-69.
36. Golsham M, Miron A, Nixon AJ. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg.* 2006; 351:971-7.
37. Martínez M, Aguilar J, Andrés B. Biopsia guiada por arpón de lesiones de mama no palpables y no ecovisibles: una modificación técnica. *Cir Esp.* 2004; 76(1):35-9.
38. Madden JL, Kandalaf S, Bourque R. Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972;175: 624-7.
39. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg.* 2005;190:521-5.
40. Lee JS, Kim SI, Park HS, Lee JS, Park S, Park BW. The impact of local and regional recurrence on distant metastasis and survival in patients treated with breast conservation therapy. *J Breast Cancer.* 2011 Sep;14(3):191-7.
41. Groot G, Rees H, Pahwa P, Kanagaratnam S, Kinloch M . Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: The significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol.* 2011 March;103:212-16.

42. Meier-Meitinger M, Rauh C, Adamietz B, Fasching PA, Schwab SA, Haeberle L, et al. Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Jan;38(1):44-51.
43. Wickman M. Breast reconstruction. Past achievements, current status and future goals. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg*. 1995; 29:81-100.
44. Goldwyn RM. Vincenz Czerny and the beginnings of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1978; 61:673-81.
45. Teimourian B, Adham MN. Louis Ombredanne and the origin of muscle flap use for immediate breast mound reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1983;72:905-10.
46. Bartlett W. Anatomic substitute for the female breast. *Ann Surg*. 1917; 66:208-16.
47. Longacre JJ, de Stefano GA, Holmstrand K. Breast reconstruction with local derma and fat pedicle flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1959;24:563-76.
48. Holdsworth WG. A method of reconstructing the breast. *Br J Plast Surg*. 1956; 9:161-2.
49. Pontes R. Single stage reconstruction of the missing breast. *Br J Plast Surg*. 1973;26:377-80.
50. Gillies H, Millard DR. *The principles and art of plastic surgery*. Boston: Little, Brown and Company, 1957. p.175-179.
51. Glicenstein J. Histoire de l'augmentation mammaire. *Ann Chir Plast Esthét*. 1993;38:647-55.
52. Beekman WH, Hage JJ, Jorna LB, Mulder JW. Augmentation mammoplasty: the story before the silicone bag prosthesis. *Ann Plast Surg*. 1999;43:446-51.
53. Peters WJ, Smith DC. Ivalon breast prostheses: evaluation 19 years after implantation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 51 -518.

54. Cronin TD, Gerow F. Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis. En: Broadbent TR, editor. Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery. Amsterdam: Excerpta Medica, 1964.p.41-49.
55. Glicenstein J. Histoire de l'augmentation mammaire. Ann Chir Plast Esthét. 1993;38:647-55.
56. Muller GH. Les implants mammaires et leur histoire. Ann Chir Plast Esthét. 1996;41:666-75.
57. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. N Engl J Med. 2000;342:781-90.
58. Hedén P, Jernbeck J, Hober M. Breast augmentation with anatomical cohesive gel implants. The world's largest current experience. Clin Plast Surg. 2001;28:531-52.
59. Escudero FJ. Reacción tisular a diferentes tipos de superficie y localizaciones de implantes mamarios de silicona. Estudio comparativo experimental [tesis doctoral]. Pamplona: Univ de Navarra. Facultad de Medicina; 1998.
60. Ashley FL. A new type of breast prosthesis. Preliminary report. Plast Reconstr Surg . 1970;45:421-4.
61. Freeman BS. Mastectomía subcutánea y sustitución de la mama. En: Goldwyn RM, editores. Cirugía plástica y de reconstrucción de la mama. Barcelona: Salvat, 1981.p. 417-420.
62. Snyderman RK, Guthrie RH. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. Plast Reconstr Surg. 1971; 47: 565-7.
63. Jarrett JR, Cutler RG, Teal DF. Subcutaneous mastectomy in small, large, or ptotic breasts with immediate submuscular placement of implants. Plast Reconstr Surg. 1978; 62:702-5.

64. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69:195-206.
65. Becker H. Breast reconstruction using an inflatable breast implant with detachable reservoir. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 73:678-83.
66. Spear SL, Pelletiere CV. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113: 2098-2103.
67. Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Nos C, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1702-9.
68. Bostwick J III. Decisions in breast reconstruction. En: Bostwick J III, editor. *Plastic and reconstructive breast surgery.* St. Louis: Quality Medical Publishing, 1990: 555-579.
69. Brantigan OC. Evaluation of Hutchins' modification of radical mastectomy for cancer of the breast. *Am Surg.* 1974;40: 86-8.
70. McCraw JB, Dibbell DG, Carraway JH. Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plast Reconstr Surg.* 1977;60:341-52.
71. Teimourian B, Adham MN. Louis Ombredanne and the origin of muscle flap use for immediate breast mound reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72:905-10.
72. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg.* 1976;29:126-8.
73. Hokin JA. Mastectomy reconstruction without a prosthetic implant. *Plast Reconstr Surg.* 1983;72: 810-8.
74. Holmström H, Lossing C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1986;77:933-41.
75. Tai Y, Hasegawa H. A transverse abdominal flap for reconstruction after radical operations for recurrent breast cancer. *Plast Reconstr Surg.* 1974;53:52-4.

76. Bostwick J III, Jurkiewicz MJ. Recent advances in breast reconstruction: transposition of the latissimus dorsi muscle singly or with the overlying skin. *Am Surg.* 1980;46: 537-7.
77. Hartrampf CR Jr. The transverse abdominal island flap for breast reconstruction. A 7 - year experience. *Clin Plast Surg.* 1988;5:703-16.
78. Boyd JB, Taylor GI, Corlett R. The vascular territories of the superior epigastric and the deep inferior epigastric systems. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73:1-14.
79. Codner MA, Bostwick J III. The delayed TRAM flap. *Clin Plast Surg.* 1998;25:183-9.
80. Futter CM, Webster MH, Hagen S, Mitchell SL. A retrospective comparison of abdominal muscle strength following breast reconstruction with a free TRAM or DIEP flap. *Br J Plast Surg.* 2000; 53:578-83.
81. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg.* 1987;40: 113-41.
82. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1994;32:32-8.
83. Blondeel PN, Boeckx WD. Refinements in free flap breast reconstruction: the free bilateral deep inferior epigastric perforator flap anastomosed to the internal mammary artery. *Br J Plast Surg.* 1994;47:495-501.
84. Grotting JC. The free abdominoplasty flap for immediate breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1991; 27:351-4.
85. Uroskie TW Jr, Colen LB. History of breast reconstruction. *Seminars Plast Surg* 2004;18:65-69.
86. Hartrampf CR Jr, Noel RT, Drazan L, Elliot LF, Bennett GK, Beegle PH. Rubens's fat pad for breast reconstruction: a peri-iliac soft-tissue free flap. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93:402-7.

87. Bostwick J III, Jones G. Why I choose autogenous tissue in breast reconstruction. Clin Plast Surg. 1994;21:165-75.
88. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: Classification and results of surgical correction. Ann Surg. 1998;41(45):471-81.
89. Acea, B. Técnicas oncoplásticas para el manejo quirúrgico del cáncer de mama. 1ª ed. La Coruña: Tórculo, 2001.
90. Kaur N, Petit I, Rietjens M, Maffini F, Luini A, Gatti G, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. Ann Surg Oncol. 2005 ;12:1-7.
91. Chan SW, Chueng PS, LAm SH. Cosmetic Outcome and Percentage of Breast Volume Excision in oncoplastic breast surgery. Worl J Surg. 2010 Jul;34(7):1447-52.
92. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson ARM. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with percentage breast volume excised. Br J Surg . 2003;1505-9.
93. Asgerirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan RD. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conservative surgery. Eur J Surg Oncol. 2005 Oct;31(8):817-23.
94. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. Ann Oncol. 2012 Mar;23(3):582-8.
95. Serra JM, Vila-Rovira R. Lipofilling. Reconstrucción mamaria. Folia clínica en obstetricia ginecologia. Mayo 2009;75.
96. Shenaq SM, Yuksel E. New research in breast reconstruction. Adipose tissue engineering. Clin Plast Surg. 2002; 29:111-25.

97. Cervelli V, Pall L, Pascali M, De Angelis B, Curcio B, Gentile P. Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesth Plast Surg.* 2009; 33:716-21.
98. Heden P, Sellman G, von Wachenfeldt M, Olenius M, Fagrell D. Body shaping and volume restoration: the role of hyaluronic acid. *Aesthet Plast Surg.* 2009;33:274-82.
99. Goisis M, Savoldi A, Guareschi M. Is hyaluronic acid gel a good option for breast augmentation?. *Aesthetic Plast Surg.* 2011 Feb;35(1):134-6.
100. Zaha H, Sunagawa H, Kawakami K, Touyama T, Yonaha T, Ohsiro N. Partial breast reconstruction for an inferomedial breast carcinoma using a omental flap. *World J Surg.* 2010 Aug;34(8):1782-7.
101. Kat CC, Darcy CM, O'Donoghue JM, Taylor AR, Regan PJ. The use of the latissimus dorsi musculocutaneous flap for immediate correction of the deformity resulting from breast conservation surgery. *Br J Plast Surg.* 1999 Mar;52(2):99-103.
102. Hernanz F, Regaño S, Redondo-Figuero C, Orallo V, Erasun F, Gómez-Fleitas M. Oncoplastic breast-conserving surgery: analysis of quadrantectomy and immediate reconstruction with latissimusdorsi flap. *World J Surg.* 2007 Oct;31(10):1934-40.
103. Manaswi A, Mehrotra N. Use of pectoralis major with or without pectoralis minor muscle flap to fill lumpectomy in the breast. *Ann Plast Surg.* 2010 Jul;65(1):23-7.
104. Brewer DB. Max Schultze (1864), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *Br J Haematol.* 2006;133:251-8
105. Schultze M. Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes. *Arch Mikrosk Anat.* 1865;1:1-42
106. Bizzozero J. Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung. *Arch Pathol Anat Phys Klin Med.* 1882;90:261-332.
107. Campbell, Neil A. *Biology.* 8a ed. London: Pearson Education. p. 912.

108. Bauer KA, Weiss LM, Sparrow D, et al. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. *J Clin Invest.* 1987;80:1527-3.
109. Kieffer U, Phillips DR. Platelet membrane glycoproteins: Functions in cellular interactions. *Ann. Rev Cell Biol.* 1990; 6:329-57.
110. Packham MA, Mustard JF. Platelet adhesion. *Prog Hemost Tromb.* 1984;7:211-288.
111. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. (Part I). *N Eng J Med.* 1992;326:242-50.
112. Weiss HJ. Antiplatelet drugs: pharmacological aspects. In: *Platelets: pathophysiology and antiplatelet drug therapy.* New York: Alan R. Liss, 1982:45.
113. Vermeylen J, Verstraete M, Fuster V. Role of platelet activation and fibrin formation in thrombogenesis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (suppl B): 2B-9B.
114. Gerrard JM, White JG. Prostaglandins and thromboxanes: «Middlemen» modulating platelet function in hemostasis and thrombosis. *Prog Hemost Tromb.* 1978;4:87-125.
115. Collier BS. Activation affects access to the platelet receptor for adhesive glycoproteins. *J Cell Biol.* 1986; 103: 451-6.
116. Badimon L, Badimon JJ, Fuster V. Thrombogenesis and inhibition of platelet aggregation. Experimental aspects and future approaches. *Z Kardiol.* 1990;79:133-145.
117. Murata S, Ohkohcji N, Matsuo R, et al. Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice. *World J Surg.* 2007;31:808-16.
118. Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, et al. Nucleotide receptor signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2317-26.

119. Grenegard M, Vretenbrant-Oberg K, Nylander M, et al. The ATP-gated P2X1 receptor plays a pivotal role in activation of aspirin treated platelets by thrombin and epinephrine. *J Biol Chem*. 2008;283:18493-18504.
120. Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates, early history and recent connection. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1670-1674.
121. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2011 May; 105 (Suppl1):513-3.
122. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M. Platelets and wound healing. *Front Biosci* 2008;13:3525-48.
123. Kowalska MA, Rauova I, Poncz M et al. Role of platelet chemokine platelet factor 4(PF4) in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res*. 2010;125:292-6.
124. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23:177-189
125. Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells:bridging inflammation and cardiovascular disease. *Cir Res*. 2007;100:27-40.
126. Von Hundelshausen P, Weber C, Koenen RR. Platelet-mediated enhancement of leukocytes adhesion. *Microcirculation*. 2009;16:84-96.
127. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatoven APA*. 2007;16(4):156-65.
128. Vandendries ER, Furie BC, Furie B. Role of P-selectin and PSGL-I in coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost*, 2004;92:495-466.
129. Ridker P, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*, 2001;103:491-495.
130. Dong ZM, Brow AA, Wagner DD. Prominent role of P-selectin in the development of advanced atherosclerosis in Apo-E deficient mice. *Circulation*. 2000;101:2290-2295.

131. Kisucka J, Chauhan AK, Zhao AK. Elevated levels of soluble P-selectin in mice alter blood-brain barrier function, exacerbate stroke, and promote atherosclerosis. *Blood*. 2009;113:6015-6022.
132. Davi G, Romano M, Mazzetti A. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1998;97:953-7.
133. André P, Hartwell D, Hrachova I. Pro-coagulant state resulting from high levels of soluble P-selectin in blood. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:1385-13840
134. Viallard JF, Solanilla A, Gauthier N. Increased soluble and platelet-associated CD40 ligand in essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis. *Blood*. 2002;99:2612-14.
135. Levi M, Van der Poll, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109:2698-2704.
136. Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D. The CD40/CD40L system: Linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:669-677.
137. Andre P, Prasad KC, Denis CV. CD40L stabilizes arterial thrombi by β 3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med*. 2002;8:247-252.
138. Chai H, Zhou W. Soluble CD40 ligand induces human coronary artery smooth muscle cells proliferation and migration. *Surgery*. 2009;146:5-11.
139. Ferro D, Loffredo L, Polimeni L. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;5:738-45.
140. Kageyama K, Nakajima Y, Shibasaki M. Increased platelet, leukocyte, and endothelial cell activity are associated with increased coagulability in patients after total hip arthroplasty. *J Thromb Haemost*. 2007; 738-45.

141. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:537-45.
142. Unek JT, Bayraktar F, Solmaz D. Enhanced levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in a total of 312 patients with metabolic syndrome. *Metabolism.* 2010;59:305-313.
143. Schwertz H, Tolley ND, Foulks JM. Signal-dependent splicing of tissue factor pre-mRNA modulates the thrombogenicity of human platelets. *J Exp Med.* 2006;203:2433-2440.
144. Lindmark E, Tenno T, Siephan A. Role of platelet P-selectin and CD40L in the induction of monocyte tissue factor expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2322-2328.
145. Maroney SA, Haberichter SL, Friese P. Activate tissue factor pathway inhibitor is expressed on the surface of coated platelet. *Blood.* 2007;109:1931-37.
146. Taylor FBI, Chang A, Ruf W. Lethal E coli septic shock is prevented by blocking tissue factor monoclonal antibody. *Circ Shock.* 1991;33:127-34.
147. Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:617-29.
148. Johnson C, Gails ZS. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:54-60.
149. Chauhan AK, Kisucka J, Brill A, et al. ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation. *J Exp Med.* 2008;205:2065-2074.
150. Neth P, Ciccarella M, Egea V. Wnt signalling regulates the invasion capacity of human mesenchymal stem cells. *Stem cells.* 2006;24:1892-1903.

151. Villeneuve J, Block A, Le Bousse M-C, et al. Tissue inhibitors of matrix metalloproteases in platelets and megakaryocytes: A novel organization for these secreted proteins. *Exp Hematol.* 2009;37:849-56.
152. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 2003;9:653-60.
153. Deregibus MC, Buttiglieri S, Russo S. CD-40 -dependent activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway endothelial cell survival and invitro angiogenesis. *J Biol Chem.* 2003;278:1808-14.
154. Brill A, Elinav H, Varon D. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2004;63:226-235.
155. Sánchez-González DJ, Méndez-Bolaina E, Trejo-Bahena NI. Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration. *Int J Pept* 2012;2012:532519.
156. Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by Thrombospondin-1. *J Nat Med.* 2000;6:41-8.
157. Folkman J, Browder T, Plamblad J. Angiogenesis research: guidelines for translation to clinical application. *Thromb Haemost.* 2001 Jul;86(1):23-33.
158. Thulin A, Ringvall A, Dimberg A, et al. Activated platelets provide a functional microenvironment for antiangiogenic fragment of histidine -rich glycoprotein. *Mol Cancer res.* 2009;7:1792-1802.
159. Kitaura H, Zhou P, Ross FP, et al. IL-1 mediates TNF- induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:282-290.
160. Sipe JB, Zhang J, Waits C. Localization of bone morphogenetic proteins (BMPs)-2,-4 and -6 within megakaryocytes and platelets. *Bone* 2004;35:1316-1322
161. Taylor VL, Spencer EM. Characterization of insulin-like growth factor-binding protein-3 to a novel receptor on human platelet membranes. *J Endocrinol.* 2001;168:307-313.

162. Fujiwara H. Do blood cells contribute to maternal tissue remodeling and embryo-maternal cross-talk around the implantation period? *Mol Hum Reprod.* 2009;15:335-343.
163. Echter K, Star K, Lorenz M. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nature Med.* 2010;16:75-82.
164. Uhrin P, Zaujec J, Breuss JM, et al. Novel function for blood platelets and podoplanin in developmental separation of blood and lymphatic circulation. *Blood.* 2010;115:3997-4005
165. Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:525-544.
166. Beaulieu LM, Freedman JE. The role of inflammation in regulating platelet production and function: Toll-like receptors in platelets and megakaryocytes. *Thromb Res.* 2010;125:205-209.
167. Ma AC, Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2008;6:415-420.
168. Clark SR, Ma AC, Traver SA. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nature Med.* 2007;13:463-469.
169. Blair P, Rex S, Vitseva O, et al. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res.* 2009;104:346-354.
170. Jimenez-Dalmaroni MJ, Corper AI. Soluble CD36 ectodomain binds negatively charged diacylglycerol ligands and acts as a co-receptor for TLR2. *PLoS One* 2009;4:e7411.
171. Washington AV, Gobot S, Acevedo I. TREM-like transcript-1 protects against inflammation-associated hemorrhage by facilitating platelet aggregation in mice and humans. *J Clin Invest.* 2009;119:1489-1501.

172. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 334:669-709.
173. Preston RJ, Tran S, Johnson JA. Platelet factor 4 impairs the anticoagulant activity of active protein C. *J Biol Chem.* 2009;284:5869-5875.
174. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Bordé E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. *Cell Mol Life.* 2010;67:545-556
175. McMorran BJ, Marshall VM, Graafe C. Platelets kill intra-erythrocytic malaria parasites and mediate survival to infection. *Science.* 2009;323:797-800.
176. Krijgveld J, Zaat SA, Meedldijk J. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J Biol Chem.* 2000;275:20374-20381.
177. Iannacone M, Sitia G, Isogawa M. Platelets prevent IFN-alpha/beta-induced lethal hemorrhage promoting CTL-dependent clearance of lymphocytic choriomeningitis virus. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:629-634.
178. Redland EK, Ueland T, Pedersen TM. Activation of platelets by *Aspergillus fumigatus* and potential role of platelets in the immunopathogenesis of Aspergillosis. *Infect Immun.* 2010;78:1269-1275.
179. Sprague DL, Elzey BD, Crist SA. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: unique delivery of CD154 signal by platelet-derived membrane vesicles. *Blood.* 2008;110:5028-5036.
180. Urquizu-Pasilla M, Balada E, Cortès F. Serum levels of soluble CD40 ligand at flare and remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36:953-960.
181. Katoh N. Platelets as a versatile regulator of cutaneous inflammation. *J Dermatol Sci.* 2009;53:89-95.

182. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwing D, et al. Platelet P -selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2010;19:736-741.
183. O'Sullivan BP, Michelson AD. The inflammatory role of platelets in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:483-490.
184. Vlaar AP, Hofstra JJ, Kulik W. Supernatant of stored platelets causes lung inflammation and coagulopathy in a novel in vivo transfusion model. *Blood*. 2010;116:1360-1368
185. Asaduzzaman M, Lavasani S, Rabman M. Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:1398-99.
186. Menchen L, Marin-Jimenez I, Arias-Salgado EG. Matrix metalloproteinase 9 is involved in Crohn's disease-associated platelet hyperactivation through the release of soluble CD40L. *Gut*. 2009;58:920-8.
187. Tchilverokov I, Lohmander LS, Verjil N. MMP protein and activity levels in synovial fluid from patients with joint injury, inflammatory arthritis, and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:494-8.
188. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 2010;327:580-3.
189. Lisman T, Porte RJ. Balanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116:878-85.
190. Laschke MW, Dold S, Mener MD. Platelet-dependent accumulation of leukocytes in sinusoids mediates hepatocellular damage in bile-duct ligation -induced cholestasis. *Br J Pharmacol*. 2008;153:148-56.
191. Zaldivar MM, Paules K, von Hundelshausen P. CXC chemokine ligand 4 (Cxcl14) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. *Hepatology* 2010;51:1345-53.

192. Villeneuve J, Lepreux S, Mulot A. A protective role for CD154 in hepatic steatosis. *Hepatology* 2011;52:1968-79.
193. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Molecular mechanism of thrombus formation in ischaemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008;112:3555-3562.
194. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature Rev Immunol*. 2006;6:508-19.
195. Cho A, Reidy MA. Matrix metalloproteinase 9 is necessary for the regulation of smooth muscle cell replication and migration after arterial injury in mice. *Circ Res*. 2002;91:845-51.
196. André P, Hartwell D, Hrachoinova I. Pro-coagulant state resulting from high levels of soluble P-selectin in blood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:1385-13840.
197. Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med*. 2003;9:61-67.
198. Oki T, Eto K, Izawa K et al. Evidence that integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -dependent interaction of mast cell with fibrinogen exacerbates chronic inflammation. *J Biol Chem*. 2009;284:3134-3172 .
199. Ma Y, Ashraf MZ, Podrez EA. Scavenger receptor BI modulates platelet reactivity and thrombosis in dyslipemia. *Blood*. 2010;116:1932-1941.
200. Dole VS, Matuska J, Vasile F. Thrombocytopenia and platelet abnormalities in high-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1111-16.
201. Horstman LL, Ly W, Ahn YS. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuroinflammation*. 2010;7:10.

202. Opdenakker G, Nelissen I, van Damme J. Functional roles and therapeutic targeting of gelatinase B and chemokines in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2003;2:747-756.
203. Evin G, Holsinger RM, master CI. Proteolytic processing of the Alzheimer's disease precursor protei in brain and platelets. *J Neurosci Res.* 2003;74:386-92.
204. Klotz L, Diehl L, Dani J. Brain endothelial PPAR gamma cobtrols inflammation induced CDa+ T cell ahesion and ransmigration in vitro. *J Neuroimmunol.* 2007;190:34-43.
205. Fujimura H, Atlar Ca, Chen R. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 2002;87:728-34.
206. Weisner T, Bugl S, Mayer F. Differential changes in platelet VEGF, TSP, CXCL12 and CXCL4 in patients with metastasic cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2010;27:141-149.
207. Goerge T, Tin-Noe B, Carbo. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood.* 2008;111:4958-64.
208. Kim YJ, Borsig L, Varki NM. P-selectina deficiency attenuates tumour growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:9325-9330.
209. Suzuki-Inoue K, Kato Y, Inoue O. Involment of the snake toxin receptor CLEC-2 in podoplanin-mediated platelet activation by cancer cells. *J Biol Chem.* 2007;282:25993-26001.
210. Erpenbeck L, Schön MP. Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood.* 2010;115:3427-3436.
211. Kopp HG, Plackke T, Salih HR. Platelet-derived trasnforming factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer antitumour activity. *Cancer Res.* 2009;69:7775-7783.

212. Janowska-wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski, et al. Microvesicles derived from activated platelets induces metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*. 2005;20:752-60.
213. Kerr BA, Miocinovic R, smith AK. Comparison of tumor and microenvironment secretomes in plasma and platelets during prostate cancer growth in a xenograft model. *Neoplasia*. 2010;12:388-96.
214. Zaslavsky A, Baek KH, Lynch Rc. TSP-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis. *Blood*. 2010;115:4605-4613.
215. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE. Normal reanges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol*. 2010;8:487-493.
216. El-Sharkawy H. Kantarci A. Deady J. Hasturk H. Liu H. Alshahat M. van Dyke T.E. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*. 2007;78:661–9.
217. Eppley B.L. Woodell J.E. Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:1502–8.
218. Tim Donald. Platelet take on new forms as sports medicina and wound-healing therapies. *AABB The Magazine for Tansfusion and Cellular Therapies Professionals*. 2011 March;13(3).
219. VandenBroeke T, Dumont LJ, Hunter S, Nixon J, Murphy S, Roger J, Herschel L, et al. Platelet storage solution affects on the accuracy of laboratory tests for platelet function: a multi-laboratory study. *Vox Sang*. 2004 Apr;86(3):183-8.
220. Lamont Williams. How to collect and store platelets:a explorations of the different mechanism. *AABB The Magazine for Tansfusion and Cellular Therapies Professionals*. 2011 March;13(3).

221. Wahlstrom O. Linder C. Kalen A. Magnusson P. Variation of pH in lysed platelet concentrates influences proliferation and alkaline phosphatase activity in human osteoblast-like cells. *Platelets*. 2007;18:113-8.
222. Marx R. Carlson E. Eichstaedt R. Schimmele S. Strauss J. Georgeff K. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:638-46.
223. Carreon L. Glassman S.D. Anekstein Y. Puno R.M. Platelet gel (AGF) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. *Spine*. 2005;30:243-246.
224. Weiner B.K. Walker M. Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse fusions. *Spine*. 2003;28:1968-1970.
225. Ranly D.M. Lohmann C.H. Andreacchio D. Boyan B.D. Schwartz Z. Platelet-rich plasma inhibits demineralized bone matrix-induced bone formation in nude mice. *JBJS*. 2007;1:139-147.
226. Molloy T. Wang Y. Murrell G.A.C. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med*. 2003;33:381-394.
227. Sanchez M. Anitua E. Axofra J. Andia I. Padilla S. Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med*. 2007;35:245-251.
228. Berghoff W.J. Pietrzak W.S. Rhodes R.D. Platelet-rich plasma application during closure following total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2006;29:590-598.
229. Gamradt S.C. Rodeo S.A. Warren R.F. Platelet rich plasma in rotator cuff repair. *Tech Orthop Surg*. 2007;22:26-33.
230. Anitua E. Andia I. Sanchez M. Azofra J. del Mar Zaldueño M. de la Fuente M. Nurden P. Nurden A.T. Autologous preparations rich in growth factors promote

- proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005;23:281–286
231. Anitua E. Sanchez M. Nurden A.T. Zalduendo M. de la Fuente M. Azofra J. Andia I. Reciprocal actions of platelet-secreted TGF-beta1 on the production of VEGF and HGF by human tendon cells. *Plastic Reconstr Surg.* 2007;119:950–959.
232. Schnabel L.V. Mohammed H.O. Miller B.J. McDermott W.G. Jacobson M.S. Santangelo K.S. Fortier L.A. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Ortho Res.* 2007;25:230–240.
233. Barrett S. Erredge S. Growth factors for chronic plantar fasciitis. *Podiatry Today.* 2004;17:37–42.
234. Gardner M.J. Demetrakopoulos D. Klepchick P.R. Mooar P.A. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of the hemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop.* 2006;3:304–313.
235. Sánchez M, Anitua F, Orive G, et al. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopedic sport injuries. *Sports Med* 2009;39:345-54.
236. Mithoefer K. Williams R.J. Warren R.F. Potter H.G. Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with micro-fracture technique. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 (Suppl 1):294–304.
237. Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, Jacobs CR. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009 Sep;15(3):431-5.

238. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, del Vento A.M. et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials*. 2003;24:3095–3100.
239. Hom D.B, Linzie B.M, Huang T.C. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg*. 2007;9:174–183.
240. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatoven APA*. 2007;16(4):156-65.
241. Bielecki T.M, Gazdzik T.S, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in-vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:417–420.
242. Hao T, Zhu J, Hu W, Zhang H, Gao Z, Wen X, et al. Autogenous platelet-rich plasma gel with acellular xenogeneic dermal matrix for treatment of deep II degree burns. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2010 Jun;24(6):647-9
243. Khalafi RS, Bradford DW, Wilson MG. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Aug;34(2):360-4.
244. Villela DL, Santos VL. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors*. 2010 Apr;28(2):111-6.
245. Márquez-de-Aracena R, Montero-de-Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. Aplicación subconjuntival de concentrado de plaquetas plasmáticas en el tratamiento de quemaduras oculares. Resultados preliminares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(8)
246. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Cornea. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. 2010 Aug;29(8):843-8.

247. Im MJ, Kim YS, Edwards RJ, Hoopes JE, Fenselau A. The effect of bovine basic fibroblast growth factor on skin flap survival in rats. *Ann Plast Surg* 1992; Mar 28(3):242-245
248. Ishiguro N, Yabe Y, Shimizu T, Iwata H, Miura T. Basic fibroblast growth factor has a beneficial effect on the viability of random skin flaps in rats. *Ann Plast Surg* 1994;32(4):356-360
249. Kocaoemer A. Kern S. Klueter H. Bieback K. Human AB-serum as well as thrombin-activated platelet-rich-plasma are suitable alternatives to fetal calf serum for the expansion of mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2007;25:1270–8.
250. Vogel J.P. Szalay K. Geiger F. Kramer M. Richter W. Kasten P. Platelet-rich plasma improves expansion of human mesenchymal stem cells and retains differentiation capacity and in vivo bone formation in calcium phosphate. *Platelets*. 2006;17:462–9.
251. Hwang YJ, Choi JY. Addition of mesenchymal stem cells to the scaffold of platelet-rich plasma is beneficial for the reduction of the consolidation period in mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68:1112-24.
252. Akeda K. An H.S. Okuma M. Attawia M. Miyamota K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:1272–80.
253. Mishra A. Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*. 2006;34:1774–8.
254. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40: 373-83.

255. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992 Jul 18;305(6846):160-4.
256. Belmonte Martínez R, Garin Boronat O, Segura Badía M, Sanz Latiesas J, Navarro EM, Fores MF. [Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4). Spanish version validation. *Med Clin (Barc)*. 2011 Dec 10;137(15):685-8.
257. Dalton EJ, Rasmussen VN, Classen CC, Grumann M, Palesh OG, Zarccone J, et al. Sexual Adjustment and Body Image Scale (SABIS): a new measure for breast cancer patients. *Breast J*. 2009 May-Jun;15(3):287-90.
258. Gisbert R, Brosa M. Base de Datos de Costes Sanitarios eSALUD [base de datos en Internet]. Barcelona:Oblikue Consulting, s.l.; 2011. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes> [último acceso Agosto 2011].
259. Paolillo E, Russi U, Daniela C, Martins L, Scasso A, Constantin M, et al. Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD). Experiencia con IR-GRD en el SanatorioAmericano, sistema FEMI. *Rev Med Urug* 2008; 24: 257-65.
260. Rosson G, Magarakis M, Schidharami S. A review of the surgical management of breast cancer: Plastic Reconstructive techniques and timing implications. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul; 17(7):1890-900.
261. Barlow WE, Taplin SH, Yashida CK, Buist DS, Seger D, Brown M, et al. Cost comparison of mastectomy versus breastconserving therapy for early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:447-55.
262. Sarasqueta C, Martínez-Cambor P, Mendiola A, Martínez-Pueyo I, Michelena MJ, Basterretxea M, et al. Supervivencia relativa en cáncer de mama después de la primera recidiva y factores pronóstico asociados. *Med Clin(Barc)*. 2009; 133(13): 489-495.

