



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

**Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"**

**Prevalencia de la atención de patología
mamaria benigna durante el embarazo en el
Instituto Nacional de Perinatología**

TESIS

**Para obtener el título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Presenta:

Dr. Héctor Daniel Jiménez Olvera

Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch

Profesor Titular del Curso de Especialización en
Ginecología y Obstetricia

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez

Asesora de tesis

Dr. Enrique Reyes Muñoz

Asesor metodológico

Ciudad de México

2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

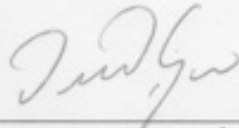
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

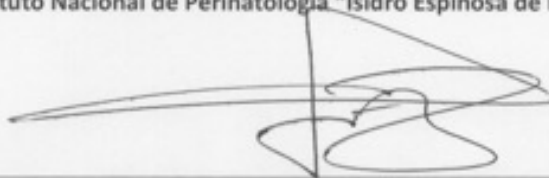
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

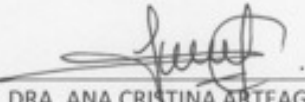
**Prevalencia de la atención de patología mamaria benigna durante el
embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesora Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. ANA CRISTINA ARTEAGA GÓMEZ
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Dedicatorias y agradecimientos:

“Sabido que jamás existirá una forma de agradecer una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constante, solo deseo que entendas que el logro mío, es el logro tuyo, que mi esfuerzo es inspirado en ti, y que mi único ideal eres tú”

A mi madre, Nidia, gracias por ser y estar en cada risa, lágrima, gota de sudor, desvelo y por cada palabra de aliento durante estos 4 años. Este logro es más tuyo que mío. ¡Te amo!

A mis abuelos, Elva, Joaquín y “Mami”, por el apoyo brindado durante 29 años de vida, no me imagino el haber llegado hasta aquí sin ustedes a mi lado en cada día de mi vida.

A mis amigos del alma, mis hermanos de residencia: Karina, Rolando y JL. Gracias por todas las lecciones de vida superadas a su lado, por convertir el hospital en una gran fiesta y por volverme parte de su familia (sin duda ustedes son la mía) ¡Los amo con todo mi corazón!

A mis profesores por enseñarme en estos 4 años las mejores herramientas y el conocimiento que guiarán mi quehacer en la vida médica. A mis jefes de guardia por inspirarme a crecer y apoyarme, pero sobre todo por volverse mis amigos. A la Dra. Cristina Arteaga por la paciencia y el increíble esfuerzo en la supervisión de esta tesis. A los doctores Adrián Cerna y Armando Serrano, por luchar hombro a hombro con sus residentes durante la pandemia del SARS-CoV2.

Al INPer, mi casa, sin duda la mejor elección de mi vida haber solicitado ser aspirante de esta excelente sede. Mi educación como ginecólogo y obstetra no sería la misma sin la excelencia, la ética y el humanismo que alberga este recinto.

Gracias al universo por permitirme llegar a este punto de mi vida!

Héctor Jiménez

Información de autores:

Título:

Prevalencia de la atención de patología mamaria benigna durante el embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología

Autores:

Héctor Daniel Jiménez Olvera ¹

Ana Cristina Arteaga Gómez ²

Enrique Reyes Muñoz ³

¹Autor: Médico residente de cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

²Asesora de tesis: Especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialista en Ginecología Oncológica. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

³Asesor metodológico: Especialista en Ginecología y Obstetricia. Subespecialista en Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Índice

Resumen.....	6
Abstract.....	7
Antecedentes.....	8
Material y métodos.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	20
Conclusión.....	24
Bibliografía.....	24
Anexos.....	28

Resumen

Antecedentes: Durante el embarazo y la lactancia, la mama se somete a estados biológicos que inducen cambios visibles en respuesta a estímulos hormonales. La patología mamaria benigna constituye un grupo de entidades cuya incidencia es difícil de estimar. El 80% de las pacientes que presentan una tumoración mamaria palpable durante el embarazo y la lactancia presentarán datos de enfermedad benigna. Las 3 principales causas benignas que se presentan en el embarazo son el fibroadenoma, el adenoma asociado a la lactancia y el absceso mamario. Nuestro objetivo es determinar la prevalencia de las lesiones mamarias asociadas al embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

Materiales y métodos: Estudio longitudinal retrospectivo. Se analizaron en total 63 pacientes que presentaron lesiones en mama durante el embarazo. El muestro fue no probabilístico de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizaron medidas de tendencia central para variables demográficas.

Resultados: Durante el periodo de estudio se atendieron 15,009 mujeres embarazadas en nuestra institución, de ellas 63 pacientes tuvieron lesiones mamarias benignas. La prevalencia de las lesiones benignas en la glándula mamaria durante el embarazo fue del 0.42%. Las semanas de gestación a las cuales se realizó el diagnóstico de la patología mamaria tuvieron un promedio de las 16.2 SDG. La lesión mamaria benigna más prevalente asociada al embarazo fue el fibroadenoma en un 71.4% con 45 pacientes, seguido del absceso mamario (11.1%), la tercer lesión más frecuente corresponde al adenoma de lactancia en un 4.7%. Se documentó que la lactancia materna se estableció en el 84.1% de las pacientes (n= 53), mientras que en 10 pacientes no se estableció dicha acción (15.9%).

Conclusión: Las lesiones benignas mamarias son un conjunto de patologías heterogéneas que se pueden hacer más evidentes durante el periodo de embarazo y lactancia. Por lo tanto, las mujeres embarazadas con lesiones en mamas deben ser valoradas y evaluadas a intervalos regulares con el fin de identificar aquellas que puedan generar cáncer de mama.

Abstract

Background: During pregnancy and lactation period, the breast undergoes extensive physiologic changes that induce visible changes in response to hormonal stimuli. Benign breast disease constitutes a group of entities whose incidence is difficult to estimate. Eighty percent of patients who present with a palpable breast mass during pregnancy and lactation period will present with evidence of benign disease. The 3 main benign causes that occur in pregnancy are the fibroadenoma, lactating adenoma, and breast abscess. We aimed to review the prevalence of breast lesions associated with pregnancy at the National Institute of Perinatology.

Methods: Retrospective longitudinal study. A total of 63 patients with breast lesions during pregnancy were analyzed. The sampling was non-probabilistic of consecutive cases that met the inclusion criteria. Central tendency measures were performed for demographic variables

Results: During the study period, 15,009 pregnant women were treated at our institution, 63 of them had benign breast lesions. The prevalence of benign lesions in the mammary gland during pregnancy was 0.42%. The gestation weeks at which the diagnosis of breast disease was made had an average of 16.2 weeks. The most prevalent benign breast lesion associated with pregnancy was fibroadenoma in 71.4% of 45 patients, followed by breast abscess (11.1%), the third most frequent lesion corresponding to lactating adenoma in 4.7%. It was documented that breastfeeding was established in 84.1% of the patients (n = 53), while this action was not established only in 10 patients (15.9%).

Conclusions: Benign disorders of the breast are a group of heterogeneous pathologies that can become more evident during the pregnancy and lactation period. Therefore, pregnant women with breast lesions should be evaluated at regular intervals in order to identify those that may evolve in breast cancer.

Antecedentes:

La patología mamaria benigna constituye un grupo de entidades cuya incidencia es difícil de estimar. Sin embargo, la medicina basada en evidencia muestra que más de la mitad de las mujeres mayores de 20 años desarrollarán alguna forma de patología benigna de la mama. A pesar de no ser frecuente, algunas de estas patologías se relacionan con procesos malignos ya que se ha reportado que el 3.2 % de las lesiones mamarias con biopsia con hallazgos compatibles con benignidad, progresan a cáncer de mama ^{1,2}. La incidencia de las lesiones benignas de la mama varía según los diferentes métodos de diagnóstico y criterios patológicos ³. Las tumoraciones mamarias quísticas o sólidas benignas ocurren con frecuencia en mujeres jóvenes y, en consecuencia, también se pueden ver durante el embarazo y la lactancia ^{1,6}. El 80% de las pacientes que presentan una tumoración mamaria palpable durante el embarazo y la lactancia presentarán datos de enfermedad benigna; por lo que el manejo exitoso de estas pacientes requiere un análisis completo de los hallazgos clínicos y de imagen esperados asociados con los cambios fisiológicos de la mama y con enfermedad benigna de la mama ^{6,17}.

La glándula mamaria está situada de manera bilateral entre la segunda y la sexta costilla en el plano vertical y entre el borde esternal, medialmente, y la línea axilar media, lateralmente. Mide de 10 a 12 cm de diámetro y 5 a 7 cm de grosor. Éstas glándulas son derivadas de la piel altamente especializadas de origen ectodérmico. La irrigación sanguínea de la mama procede principalmente de vasos superficiales, como la arteria mamaria interna y la arteria torácica lateral; así como sus ramas: las arterias intercostales. El flujo linfático está atribuido a los vasos linfáticos subcutáneos profundos e intramamarios, los cuales se dirigen hacia los ganglios linfáticos axilares y mamarios internos. La glándula mamaria termina su crecimiento a los 20 años de edad, cuando alcanza la capacidad para poder llevar a cabo la lactancia materna ⁴.

La mama consta de tres estructuras principales: piel, tejido graso subcutáneo y tejido mamario (parénquima y estroma). Está dividida en 15 a 20 lóbulos que están separados por tejido conjuntivo y formados por alrededor de 20 a 40 lobulillos; los cuales posteriormente convergen en el pezón en disposición radial en forma de 5 a 10 senos galactóforos ⁴. La proporción de tejido adiposo, tejido glandular y ductal se encuentra en mayor proporción en las glándulas mamarias. El epitelio alveolar aumenta de tamaño y comienza la secreción de componentes de la leche en respuesta a los niveles elevados de estrógeno desde la ovulación ^{4,5}.

Durante el embarazo y la lactancia, la mama se somete a estados biológicos que inducen cambios visibles en respuesta a estímulos hormonales^{4,5}. Durante el primer trimestre, el sistema de conductos se expande y se ramifica hacia el tejido adiposo en respuesta al aumento de estrógeno. En este mismo momento, la concentración elevada de progesterona induce la ramificación lobular y el agrandamiento de la mama⁶. En el segundo trimestre de embarazo, el tejido mamario está lo suficientemente desarrollado para producir componentes de la leche por lo que inicia la producción del calostro. Para el final del embarazo, el sistema de conductos continúa expandiéndose, dilatándose y llenándose de calostro; preparándose así para iniciar la lactancia materna durante el puerperio^{4,6,7}.

No existe un método para determinar qué mujer va a desarrollar cáncer de mama en algún momento de su vida, de tal forma que se debe concientizar a las mujeres a realizar autoexploración mamaria a partir de los 18 años (7 días después de concluida la menstruación), a acudir con un médico para realizar un examen clínico mamario a partir de los 25 años; así como el uso de una mastografía de forma anual en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años o empleo de ultrasonido mamario en mujeres menores de 35 años con patología mamaria^{8,34}. Durante el embarazo, la exploración mamaria y evaluación de factores de riesgo deberán realizarse en la primera consulta obstétrica cuando los cambios mamarios son aún poco evidentes; posteriormente se debe incluir una valoración cuando la paciente refiera alguna alteración⁸. El enfoque de tamizaje mamario requiere una evaluación triple antes de excluir el cáncer de mama, y esto también es aplicable en el embarazo. El examen clínico de mama no debe realizarse solo, se requieren un ultrasonido y biopsia en consultorio o guiada por ultrasonido, los cuales son métodos seguros para mujeres embarazadas y que brindan lactancia materna^{6,9}.

El ultrasonido mamario es el método diagnóstico por imagen más recomendado para la mujer embarazada para distinguir entre lesiones sólidas y quísticas en 97% de las pacientes^{11,12,13,14,34}. Durante el embarazo, la ectasia de los conductos es frecuente y las mamas son más hipoecoicas en la ecografía debido a la hiperplasia lobulillar y la dilatación de los conductos^{6,7,8,10}. En estudios previamente realizados, la sensibilidad de la ecografía mamaria es del 98.4% y alcanza una especificidad hasta del 84%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 99.5% y un valor predictivo positivo (VPP) del 94%^{5,15,16,34}.

Otro método de tamizaje que puede ser empleado en mujeres embarazadas que cursan con lesiones en la mama es la mastografía, la cual consiste en una proyección mediolateral oblicua y una proyección craneocaudal de cada mama^{6,7,11,13,34}. El objetivo principal es encontrar los tumores antes de que sean clínicamente palpables, de forma que sean de pequeño tamaño y que haya menor

probabilidad de afectación ganglionar ^{11, 12, 11}. La principal manifestación en la mastografía que podemos encontrar cuando estudiamos a una mujer embarazada es el aumento del tamaño y la densidad de la glándula mamaria. Estos cambios pueden ser más pronunciados al final del tercer trimestre y durante la lactancia temprana ^{4, 17}. La sensibilidad de la mamografía se estima del 70% al 90% ⁸. Debido a los cambios fisiológicos gravídicos, la técnica sufre una disminución en su sensibilidad y especificidad, con tasa de falsos negativos hasta de 50% según algunos autores; así como se ha reportado un valor predictivo positivo (VPP) de 87% y un valor predictivo negativo (VPN) de 93%.^{6,12}. La manera en la que se reporta este método es mediante la clasificación de BI-RADS (*Tabla 1*). La radiación que se emplea con esta herramienta es inferior a 0,4 mrad por estudio; esto cobra importancia ya que las malformaciones congénitas y el aborto espontáneo ocurren cuando se exponen a más de 5 a 10 rad. Por este motivo se considera un método que puede ser útil durante el embarazo siempre que se emplee un método de protección abdominal ^{12, 14}.

Por otro lado, la resonancia magnética tiene una utilidad limitada en el estado gravídico. El parénquima lactante exhibe un aumento de la señal T2 por el aumento de la composición acuosa de la leche, así como un aumento de la vascularización, lo que resulta en una mejora rápida y una fase de meseta temprana. Sin embargo, al igual que en la paciente no embarazada, la resonancia magnética puede ser útil para evaluar la extensión y la multifocalidad del cáncer de mama, así como cuando se trata de evaluar lesiones profundas o cercanas a la pared torácica ^{12, 18, 19, 33, 34}. La sensibilidad de la RM es cercana al 75%. La combinación de mamografía y RM aumenta la sensibilidad hasta el 84%. La especificidad de la RM se ha reportado del 96,1% en estudios previos ^{4, 13}.

A pesar de las ventajas comentadas con anterioridad con respecto a las herramientas imagenológicas, el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia obteniendo un resultado histopatológico. Esta muestra puede ser tomada mediante dos principales técnicas: la biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia con aguja de corte; ambas están indicadas ante la presencia de un tumor palpable ^{12, 13, 20}. La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) puede ser útil para proporcionar un análisis citológico de una tumoración quística. La sensibilidad de este método diagnóstico es del 72 al 94% y la especificidad se ha reportado del 97 al 100% ^{21, 22}. La tasa de falsos negativos puede variar desde el 3% al 35% en función de la experiencia de la persona que realiza la punción y del citopatólogo, el tamaño de la lesión, su localización dentro de la mama y la composición celular de la lesión ⁴. Una de las limitaciones de la BAAF en mujeres embarazadas es que se pueden presentar cambios fisiológicos proliferativos y por tanto se puede sobrediagnosticar patologías con atipia celular ¹². Por otro lado, a las pacientes con tumoraciones

sólidas se les realiza una biopsia con aguja gruesa utilizando un dispositivo de biopsia Tru-Cut de calibre 14^{4, 10}. La sensibilidad de este método diagnóstico es del 91% y la especificidad se ha reportado del 98 al 100%^{21, 22}. La biopsia con aguja es inocua para las mujeres que amamantan. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que existe riesgo de presentar complicaciones con la toma de biopsia cortante durante el embarazo tales como hemorragia (15%), formación de hematomas ($\leq 3\%$), infección del sitio de punción (1%), dolor intenso; y en casos muy raros lesión de órganos adyacentes²³. El riesgo de complicaciones graves es menor con el uso de biopsia con aguja gruesa que con los procedimientos quirúrgicos abiertos (<1 frente a 2 a 10%)^{4, 20, 23}. La fístula de la leche es un evento poco común que puede complicar la cirugía o la biopsia con aguja de la mama en una mujer que amamanta o en las últimas etapas del embarazo^{6, 38}.

Patología benigna de la mama durante el embarazo

El tejido mamario sufre una serie de cambios que condicionan a la aparición de lesiones benignas que dificulta la evaluación de la mama en las pacientes que cursan dentro de este periodo de la etapa reproductiva^{7, 9, 10}. Las 3 principales causas benignas que se presentan en el embarazo son el fibroadenoma, el adenoma asociado a la lactancia y el absceso mamario. Describiremos brevemente las principales características de estas lesiones a continuación.

El fibroadenoma, es la primera lesión que se presenta durante el embarazo y la lactancia^{6, 24, 44}. Estas lesiones son tumores ovoides, circunscritos, blancos, de textura firme a elástica. De forma subjetiva, se han descrito medidas para clasificar a los fibroadenomas; aunque por lo general son de <3 cm, pueden aparecer fibroadenomas más grandes (> 4 cm), especialmente en mujeres más jóvenes. Una proliferación bifásica equilibrada de elementos glandulares y estromales caracteriza a esta patología³⁹. La etiología es incierta, pero la literatura menciona que pudiera tener una etiología hormonal relacionada con el aumento de la sensibilidad del tejido mamario al estrógeno; es por esto que la teoría apoya el hecho de que esta lesión generalmente se presente durante el embarazo y disminuye de tamaño durante la menopausia⁴⁰. Es de destacar que los fibroadenomas rara vez pueden sufrir un proceso de degeneración, especialmente en pacientes grávidas^{39, 41, 43}. En los fibroadenomas se puede observar un espectro completo de cambios epiteliales benignos y malignos: los procesos benignos incluyen cambios en la lactancia, quistes simples, hiperplasia ductal habitual, metaplasia apocrina y adenosis esclerosante⁴³. El principal diagnóstico diferencial de un fibroadenoma es con el tumor Phyllodes³⁹. El espectro complejo de esta enfermedad parece conferir un mayor riesgo relativo (3.1 veces más) de desarrollo subsecuente de cáncer de mama, como se muestra en la *Tabla 2*³⁹.

La segunda causa más frecuente de lesiones benignas mamarias corresponde a los adenomas de la lactancia, los cuales a veces se interpretan como una variante del fibroadenoma y pueden desaparecer naturalmente al final del embarazo o la lactancia ^{6, 25, 26, 32}. Estas lesiones son tumoraciones bien definidas, homogéneamente hipoecoicas o isoecoicas, con su eje central paralelo a la piel; o bien una tumoración hiperecoica debido a la leche espesa u otras secreciones de proteínas. Un hallazgo característico que podemos encontrar en estas lesiones son las bandas ecogénicas dentro de la tumoración, que corresponden a las bandas fibróticas observadas en los análisis patológicos ⁴⁵. En estas lesiones, el manejo suele ser conservador ^{26, 32}. Aunque la mayoría de estas lesiones involucionan espontáneamente, el diagnóstico no siempre es sencillo y puede ser necesaria una resección quirúrgica para excluir una neoplasia maligna, especialmente cuando aumenta el tamaño rápidamente ⁴⁶.

La tercera enfermedad más frecuente en la mujer embarazada es la presencia de un absceso mamario, el cual se denomina como una acumulación localizada de líquido infectado en el tejido mamario ⁶. La prevalencia durante el embarazo y la lactancia del 0,4% al 11%. Podría estar relacionado con desnutrición, baja inmunidad, diabetes mellitus, obesidad y mala higiene de la piel y la ropa que lo cubre ^{6, 27}. En el 5% al 11% de las mujeres lactantes con mastitis, una complicación frecuente que puede ocurrir es la formación de un absceso mamario, especialmente en aquellas madres en las que la mastitis se detecta tardíamente o se trata de manera ineficaz ⁴⁸. Una paciente que cursa un embarazo a una edad mayor de 30 años, primigesta, edad gestacional ≥ 41 semanas y la mastitis se consideran factores de riesgo para el desarrollo de abscesos mamarios durante la lactancia ⁶. En esta patología, el pezón y la piel suelen ser las principales fuentes de infección. El microorganismo *S. aureus* es el agente causante más común en el 61%. Sin embargo, existen otros agentes como *Streptococcus*, *S. aureus resistente a meticilina* (MRSA) o *Escherichia coli* que son menos comunes ^{6, 27}. Una tumoración dura, sensible y a veces fluctuante con eritema suprayacente de la piel es la presentación más común de un absceso mamario ²⁷. El diagnóstico se basa en el historial médico de la paciente, la ubicación, las características clínicas clásicas y los hallazgos por ecografía. En el absceso se pueden observar bordes irregulares, tumoraciones hipoecoicas o anecoicas, paredes irregulares gruesas, realce acústico posterior y sombras de detritos. El tratamiento es difícil, por lo que el médico deberá pensar en el diagnóstico, y el enfoque depende de la presentación y la gravedad de la enfermedad ⁴⁷. Cuando el paciente es resistente al tratamiento y no se observa una recuperación satisfactoria después de 1 semana de diferentes modalidades terapéuticas, se debe considerar la toma de biopsia de tejido guiada por ecografía y los análisis de sangre para el VIH. El principal diagnóstico diferencial

de esta patología debe estar encaminado a descartar la presencia de cáncer de mama asociado al embarazo ⁶.

Entre otras patologías benignas con menos frecuencia son los galactoceles y la mastitis crónica granulomatosa. Los galactoceles son dilataciones focales del sistema ductal resultantes de la obstrucción de las unidades lobulares de conducto terminal. Se pueden detectar durante el último trimestre del embarazo y durante o después de interrumpir la lactancia. Estos nódulos son indoloros y generalmente de naturaleza quística, contienen líquido con diferentes cantidades de proteínas, grasas y lactosa ⁶. La aspiración con aguja fina es tanto diagnóstica (material lechoso con grasa y restos tisulares) como terapéutica ⁴⁹. La coexistencia de galactoceles y malignidad es rara y la clave es hacer un seguimiento estrecho hasta que se resuelva ^{6, 24}.

En cuanto a la mastitis granulomatosa idiopática se trata de una patología inflamatoria benigna caracterizada por granulomas y formación de abscesos que pueden simular un adenocarcinoma mamario inflamatorio. En el abanico de esta entidad, la forma idiopática está muy relacionada con el embarazo y la lactancia hasta en un 17% de los casos reportados. No está clara la fisiopatología; sin embargo, la teoría que prevalece consiste en una reacción inmunitaria local con migración de linfocitos y macrófagos en respuesta a una lesión del epitelio ductal secundaria a un traumatismo. Así mismo, se sugiere una participación hormonal debido a recidivas en embarazos posteriores y a la toma de anticonceptivos hormonales. La forma secundaria presenta varias etiologías como la tuberculosis, la sarcoidosis, reacciones a cuerpos extraños e infecciones micóticas o parasitarias ^{49, 50}. La presentación clínica más frecuente consiste en una tumoración palpable, indurada, casi siempre unilateral. Puede complicarse por supuración crónica, absceso y fistulización. El diagnóstico es histológico mediante biopsia, en donde se muestra una inflamación granulomatosa principalmente lobular pero también ductal. En esta patología se deben descartar todas las causas de inflamación granulomatosa, infecciosa y no infecciosa; así como la mastitis carcinomatosa y las enfermedades inflamatorias crónicas de la mama ⁴⁹.

Por lo anteriormente mencionado, debemos considerar entre los principales diagnósticos diferenciales al cáncer de mama; el cual es la neoplasia ginecológica más común en el embarazo y en el puerperio; y constituye la principal causa de mortalidad por tumor maligno. Existen diferentes estirpes histológicas de esta patología, como se menciona en la *Tabla 3*. Se estima que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos de cáncer de mama y hay 458 mil decesos por esta causa, siendo el tipo de cáncer de más incidencia entre las mujeres de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud. El cáncer de mama asociado al embarazo se

define como el cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo o dentro de los 12 meses posteriores al parto. Representa el 0.2 al 3.8% de todos los cánceres de mama, pero su incidencia en mujeres <45 años varía del 2.6% al 7% y aumenta al 15.6% en mujeres >35 años^{30, 31}. Esta patología se considera un reto diagnóstico y terapéutico para la paciente, la familia y médico tratante; por lo que se debe contar con un equipo multidisciplinario que involucre a un oncólogo médico, un oncólogo quirúrgico, un equipo de psicología, un especialista en genética, un obstetra y un neonatólogo. Un asesoramiento adecuado es crucial; se debe evaluar adecuadamente tanto los beneficios para la madre como el posible riesgo fetal y evaluar todos los aspectos médicos, éticos, psicológicos y, en algunos casos, religiosos. La interrupción del embarazo no parece mejorar los resultados maternos. En cuanto a los tratamientos sistémicos, la quimioterapia está contraindicada durante el primer trimestre de gestación ya que se asocia a un alto riesgo de malformaciones congénitas. Por otro lado, varios agentes quimioterapéuticos se pueden administrar de forma segura en el segundo y tercer trimestre, ya sea en la configuración neoadyuvante o adyuvante. La cirugía se puede realizar de forma segura en cualquier momento durante el curso del embarazo y la decisión de proceder a una cirugía radical o conservadora debe seguir las mismas pautas que para los casos de pacientes no embarazadas³¹.

De forma general, el tratamiento de las lesiones benignas de la glándula mamaria se puede ofrecer con terapia médica o manejo quirúrgico. El manejo médico es el tratamiento de primera elección y se enlista en la *tabla 4*. No se recomienda la cirugía en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia a menos que se produzca un rápido aumento de tamaño o ante la sospecha de una lesión asociada a malignidad^{24, 25}. Cualquier tumoración palpable que dure por más de 2 semanas durante el embarazo o la lactancia debe ser evaluada y valorada para determinar si es necesario toma de biopsia; así como canalizar a la paciente al servicio de oncología para tratamiento en conjunto¹⁹.

El segundo pilar del tratamiento es el abordaje quirúrgico de las lesiones, dentro de los cuales se enlistan a continuación

- En el caso de los fibroadenomas, la mayoría no necesitan tratamiento durante el embarazo y su abordaje continúa posterior al periodo gestacional. Sin embargo, si su tamaño es grande y están comprimiendo otros tejidos mamarios, deben tratarse. Las indicaciones para la intervención quirúrgica incluyen crecimiento rápido, tamaño >2 cm y a solicitud de la paciente. El tratamiento quirúrgico por elección es la biopsia por escisión^{39, 40, 41, 42}. En general, los fibroadenomas no reaparecen después de la extirpación quirúrgica completa⁴⁰.

En lo que respecta al absceso mamario se recomienda la incisión y el drenaje si éste se encuentra a nivel subareolar, o si se observa la piel delgada, brillante o a tensión ^{27,29}. Es aconsejable el drenaje quirúrgico precoz mediante incisiones semicirculares con el fin de evitar secuelas en el proceso de cicatrización ⁴⁸. Continuar con la lactancia ayuda a mejorar la inflamación y promover el drenaje, y se puede realizar de forma segura durante la terapia con antibióticos ^{6, 27}. Para los abscesos que se consideran grandes (> 3 cm) el drenaje guiado por ecografía puede considerarse como un enfoque alternativo al quirúrgico. Sin embargo, si el absceso mide > 5 cm, se encuentra multiloculado, ha presentado falla al tratamiento médico o es de larga duración, la incisión quirúrgica y el drenaje deben considerarse como tratamiento de primera línea. La colocación de drenajes rara vez tiene un papel en el tratamiento de los abscesos mamarios ²⁷.

- En la mastitis granulomatosa no existe un tratamiento ideal. La exéresis de la lesión está indicada cuando se ya ofreció tratamiento médico y éste ayudó a la reducción parcial de la tumoración. Se deben evitar al máximo los tratamientos quirúrgicos traumáticos, debido a la etiología de la enfermedad ⁴⁹.
- En los adenomas de lactancia, en ocasiones es necesario realizar una cirugía de exéresis de la piel sobrante con una finalidad estética ^{6, 46, 49}.
- Los galactoceles suelen resolverse con la aspiración de contenido. La escisión quirúrgica no suele ser necesaria salvo en caso de recidiva ^{6, 49}.

Los procedimientos quirúrgicos de la mama durante el embarazo puede provocar diversas complicaciones locales. Dentro de las principales complicaciones quirúrgicas que existen podemos dividir las en inmediatas, como el sangrado, y tardías, como la infección local y la formación de fístulas lácteas. Otras de las complicaciones que podemos encontrar al realizar un procedimiento quirúrgico son la formación de hematomas y/o seromas, cicatrización tardía, dehiscencia de la herida, necrosis grasa, necrosis del colgajo y deformidad cosmética. Varios factores pueden afectar la incidencia de cada complicación; algunos de ellos dependen del tamaño de la lesión, la extensión y el tipo de cirugía, las condiciones subyacentes del paciente y la experiencia del cirujano ⁶.

El manejo y tratamiento de la patología benigna del embarazo está encaminado a un objetivo, poder ofrecer lactancia materna exclusiva al momento de la resolución del embarazo debido a los beneficios que le proporciona al recién nacido como a la madre. La lactancia materna exclusiva se define como la práctica de alimentar al lactante únicamente con leche materna durante los primeros 6 meses de vida, es la intervención preventiva que tiene el mayor impacto potencial sobre la mortalidad infantil ³⁵. La lactancia materna es de particular interés para la prevención del cáncer

de mama porque es un factor de riesgo modificable; no solo reduce el riesgo de cáncer de mama, sino que también confiere otros beneficios para la salud de la mujer, como un riesgo reducido de cáncer de endometrio y ovario, así como para enfermedades crónicas ³⁶. Existen contraindicaciones absolutas para brindar lactancia materna como lo son la infección por hepatitis C, la infección por VIH, el contar con tratamiento activo con ribavirina o interferón pegilado, infección activa por herpes simple; y contraindicaciones relativas como el consumo de alcohol y/o tabaco de manera activa, las infecciones por citomegalovirus o hepatitis ^{35, 37}. Las lesiones benignas de la mama y el cáncer de mama no son contraindicaciones para brindar lactancia materna, a excepción de las paciente con cáncer de mama que reciben tratamiento sistémico con quimioterapia ^{35, 38}. En el caso de la paciente en tratamiento con quimioterapia existe la opción de instaurar en el recién nacido lactancia materna por medio de un banco de leche procedente de madres donadoras de dicho componente ³⁸. En las pacientes con antecedente de cáncer de mama que no reciben tratamiento activo con quimioterapia, es aconsejable fomentar el amamantamiento siempre que sea posible ⁶. Debido a lo anteriormente mencionado, en todas las pacientes con tumoraciones benignas de la mama se debe brindar información y soporte en el periodo de embarazo y puerperio con el fin de promocionar que la lactancia materna se lleve a cabo de manera inmediata al nacimiento ^{35, 38}.

Materiales y métodos:

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo en mujeres embarazadas que llevan el control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en la Ciudad de México en un periodo de tiempo que abarcó enero 2017 a diciembre 2020.

Los **criterios de inclusión** fueron todas las mujeres que al cursar con un embarazo se detectó una tumoración mamaria mediante el interrogatorio y/o exploración física durante la primera consulta obstétrica, haber llevado el control prenatal completo en el Instituto, contar con expediente electrónico institucional en el periodo de tiempo establecido, haber resuelto el embarazo en el instituto, contar con reporte de estudios de imagen, laboratorio y/o patología donde se establezca el diagnóstico de una lesión benigna de la glándula mamaria.

Los **criterios de exclusión** fueron mujeres no embarazadas, pacientes con antecedente de cáncer de mama, mujeres con cáncer de mama durante el embarazo, pacientes que no hayan continuado el seguimiento del embarazo o aquellas que no tuvieron la resolución del embarazo en el instituto, no contar con estudios de imagen institucionales.

El **objetivo principal** de este estudio fue analizar la prevalencia de las lesiones benignas de la glándula mamaria en una población mexicana en el Instituto Nacional de Perinatología que cursan con un embarazo. Los **objetivos secundarios** fueron conocer las características clínicas de las pacientes que presentaban lesiones benignas de la mama durante el periodo gestacional, la evaluación de los resultados perinatales de la población en estudio, el apego a los lineamientos de la OMS en cuanto a la implementación de la lactancia materna inmediata, y finalmente realizar una revisión de la literatura con el fin de comprobar los resultados obtenidos en este estudio.

Tamaño de la muestra y muestreo:

El tipo de muestro fue no probabilístico de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se obtuvieron en total 157 pacientes entre enero 2017 a diciembre 2020 a las cuales se les solicitó un ultrasonido mamario en la primera consulta obstétrica debido a que se encontró mediante interrogatorio dirigido o exploración física una tumoración mamaria. Se excluyeron 94 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión del estudio. Se analizaron en total 63 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron historias clínicas, estudios de imagen, notas de valoración por servicios de obstetricia y oncología con el fin de recabar las variables sociodemográficas, antecedentes médicos, estilo de vida y variables reproductivas que puedan contribuir a la explicación de la aparición o progresión de la patología en estudio; así como a la identificación etiológica de las lesiones benignas de la patología mamaria.

Métodos de recolección de datos:

Se realizó una búsqueda y revisión de expedientes en el sistema electrónico del Instituto Nacional de Perinatología, mediante la introducción en el buscador de palabras clave como mastopatía fibroquística, nódulo mamario, tumoración mamaria, adenoma mamario, fibroadenoma, absceso mamario asociado al embarazo.

Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva para calcular los porcentajes. Se realizaron medidas de tendencia central para variables demográficas. El análisis estadístico se realizó en el programa IBM SPSS Statistics Versión 25 para Windows.

Resultados:

Durante el periodo de estudio se atendieron 15,009 mujeres embarazadas en nuestra institución, de ellas 63 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La prevalencia de las lesiones benignas durante el embarazo fue del 0.42%. Las características sociodemográficas de las pacientes en estudio se detallan en la Tabla 5.

De manera inicial, en nuestra institución se ofrece una consulta de primera vez, la cual consiste en realizar una historia clínica completa, exploración física detallada, toma de citología cervical, y solicitud de laboratorios y gabinete para iniciar el control prenatal apegado a la Norma Oficial Mexicana. Durante esta exploración física inicial, se realiza una exploración mamaria de rutina. En el periodo estudiado, un total de 157 pacientes refirieron durante esta primera consulta un nódulo mamario palpable o este fue encontrado en la exploración física por el médico encargado de la revisión. Ante estos hallazgos la conducta a seguir fue ordenar un ultrasonido mamario para determinar la causa de la tumoración palpable o referida por las pacientes y/o el médico.

Dentro del periodo enero 2017 a diciembre 2020 se indicaron un total de 242 ultrasonidos mamarios. Sin embargo, para fines de este estudio, únicamente se recabaron los reportes de las pacientes en quienes se encontró mediante la exploración física o referido por la paciente una lesión mamaria sospechosa. Se recabaron del expediente electrónico institucional los reportes de dichos ultrasonidos indicados, encontrando como interpretación más frecuente la clasificación BI-RADS 2 en un 50.8% de las pacientes (n= 32), BI-RADS 3 en un 28.6% (n= 18), BI-RADS 4A en un 11.1% (n= 7), BI-RADS 4B en un 4.7% (n= 3), BI-RADS 4C en un 3.2% (n= 2), BI-RADS 5 en un 1.6% (n= 1).

Las semanas de gestación a las cuales se realizó el diagnóstico de la patología mamaria van desde el inicio de la gestación (5.4 semanas) hasta la semana 34.6 de gestación, con un promedio de las 16.2 SDG. Con esto podemos observar que la mayoría de las lesiones benignas se diagnostican durante el segundo trimestre donde los cambios fisiológicos del embarazo en la glándula mamaria son más evidentes.

Dentro del historial clínico de las pacientes estudiadas, podemos observar que la diabetes mellitus tipo 2 se presentó en el 11.1% (n= 7), la infección por VIH y el Lupus Eritematoso Sistémico asociado a Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el 3.17%, mientras que la hipertensión arterial crónica y la hemofilia se presentaron en en el 1.6% de las pacientes. En 3 de las pacientes, correspondiente al 4.76%, se presentó un estado nutricional alterado asociado a anorexia nerviosa. La obesidad tuvo lugar en el 28.6 % de los casos (n=18).

El diagnóstico presuntivo de las lesiones mamarias de estas pacientes se estableció durante la consulta de primera vez como se detalla en la Tabla 6; siendo el “nódulo mamario” (41.3%) la denominación más frecuentemente establecida por los médicos residentes de ginecología y obstetricia, seguido de “condición fibroquística” en un 33.3%, “absceso mamario” y “fibroadenoma” en un 11.1%, por último los dos diagnósticos mencionados fueron adenoma de lactancia y tuberculosis mamaria en un 1.6% con un paciente cada uno.

La lesión mamaria benigna más prevalente asociada al embarazo fue el fibroadenoma en un 71.4% con 45 pacientes, seguido del absceso mamario

(11.1%), la tercer lesión más frecuente corresponde al adenoma de lactancia en un 4.7%. El resto de los hallazgos se detallan en la Tabla 7. La mediana del número de consultas que recibieron las pacientes por el servicio de oncología es de 2.

De todas las pacientes incluidas en el estudio, se realizaron en total 22 biopsias mamarias, correspondiente al 34.9% de la población en estudio. La biopsia por trucut fue la más utilizada para el estudio histológico en un 95.5% (n= 21), seguida de la BAAF en un 4.5% (n= 1). El resultado definitivo otorgado por el servicio de patología de nuestra institución se detalla en la Tabla 8; encontrando el fibroadenoma como el diagnóstico histológico más prevalente en un 52.4% (n= 11), adenoma de lactancia en un 14.4% (n= 3) y adenosis esclerosante junto con la hiperplasia ductal en un 9.7% (n= 2) en ambas patologías.

En un total de 15 pacientes se realizó un procedimiento quirúrgico indicado por las lesiones clínicas y ultrasonográficas encontradas. En 14 de ellas (93.3%) se realizó una escisión de la lesión y en 1 de ellas (6.7%) un procedimiento de biopsia con aspiración/drenaje. El espécimen se envió a patología reportando como diagnóstico: fibroadenoma en el 46.6% de los casos, mastopatía crónica granulomatosa y adenosis esclerosante en el 13.3% y finalmente en el 6.7% de los especímenes se reportó adenoma de lactancia, hiperplasia ductal, ectasia ductal y absceso mamario. El moda de sangrado reportado en los procedimientos fue 10cc, como rango se encontró como mínimo 10cc y máximo 50cc. En ningún procedimiento realizado se presentaron complicaciones postquirúrgicas inmediatas ni durante el resto de la gestación. En el 100% de las pacientes la lactancia materna inmediata pudo establecerse sin complicaciones una vez resuelto el embarazo.

El diagnóstico de “absceso mamario”, que se presentó en un total de 7 pacientes, se realizó en primera instancia por la clínica compatible, posteriormente se solicitó un ultrasonido mamario con la clasificación BI-RADS 2 como la más prevalente (57.1%), seguido de 2 casos con diagnóstico de BI-RADS 3 (28.6%) y finalmente una paciente con diagnóstico de BI-RADS 4A (14.3%). El diagnóstico definitivo fue corroborado por el análisis del servicio de microbiología encontrando *S. aureus* como agente etiológico más frecuente en un 71.4% (n=5), mientras que en el 28.6% (n=2) de las muestras no se aisló ningún microorganismo. En el caso de la paciente con diagnóstico ultrasonográfico BI-RADS 4A se realizó como procedimiento quirúrgico biopsia con aspiración/drenaje sin encontrar datos de malignidad, únicamente cambios inflamatorios asociados al absceso mamario. El tratamiento que se indicó en las pacientes fue un esquema analgésico con ibuprofeno 400mg cada 8 horas y de antibioticoterapia con Dicloxacilina 500mg cada 6 horas por 6 semanas y únicamente en 1 caso se agregó Clindamicina 600mg cada 8 horas por 14 días.

La resolución del embarazo de los casos de las pacientes correspondió, en su mayoría, a la vía abdominal en un 52.4% (n= 33), seguido de la vía vaginal en el 44.4% (n= 28); mientras que únicamente 2 pacientes (3.2%) tuvieron como resultado aborto de la gestación en donde se estudio la lesión benigna mamaria. Observamos que en un 68.2% (n=43) de los neonatos nacieron sin patología

asociada, mientras que la patología fetal más frecuentemente presentada fue el bajo peso al nacer en un 15.9% (n=10) asociado a prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino; el resto de las patologías fetales tuvieron un porcentaje de presentación muy bajo y entre ellas destacan: gastrosquisis, hernia diafragmática, secuencia de bandas amnióticas y síndrome de adaptación pulmonar.

En nuestro Instituto se ofrece la adopción de métodos de planificación familiar en todas las pacientes que resuelven el embarazo. En el porcentaje de pacientes estudiadas para este análisis podemos observar que el método de planificación familiar más utilizado por las mujeres fue el DIU de cobre en un 49.2% (n= 31), seguido de la OTB en un 28.6% (n= 18), el implante subdérmico y el dispositivo Mirena corresponden al 6.3% (n=4) y al 1.6% (1) respectivamente. Encontramos que únicamente 9 pacientes (14.3%) fueron las que no aceptaron un método de planificación familiar posterior a la resolución del embarazo.

En la base de datos estudiada para este análisis se encontraron 10 pacientes con lesiones benignas de la mama asociadas al embarazo en el año 2020, de las cuales a 5 (50 %) se les realizó prueba PCR para establecer el diagnóstico de infección por coronavirus. Únicamente se encontraron 3 pacientes con resultado de PCR positivo para infección por SARS-CoV2, correspondiente al 4.76% de la población estudiada.

La lactancia materna fue una variable estudiada, se documentó que la lactancia materna se estableció en el 84.1% de las pacientes (n= 53), mientras que en 10 pacientes no se estableció dicha acción (15.9%). Los motivos por los cuales la lactancia materna no se llevó a cabo en las 10 pacientes mencionadas con anterioridad fueron en el 30% por recién nacidos pretérmino extremos (n= 3), 10% asociado a muerte fetal intrauterina (n= 1), madre con infección por VIH en un 10% (n= 1); mientras que el resto fue por causas no establecidas en el sistema electrónico del expediente clínico (n= 5).

Discusión:

La patología mamaria benigna constituye un grupo de entidades cuya incidencia es difícil de estimar. En nuestro estudio, el cual se basó en examinar la prevalencia de estas lesiones en un centro de tercer nivel de atención, encontramos que la prevalencia de las lesiones benignas mamarias asociadas al embarazo es similar a las reportadas en la literatura.

Las mujeres embarazadas con lesiones en mamas deben ser investigadas a fondo y debe hacerse a intervalos regulares con el fin de identificar aquellas que puedan generar cáncer de mama. El método diagnóstico más utilizado es el ultrasonido mamario, el cual según la literatura, tiene una sensibilidad del 98.4% y alcanza una especificidad hasta del 84%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 99.5% y un valor predictivo positivo (VPP) del 94%^{5, 15, 16, 34}. En nuestro estudio encontramos que el 100% de las pacientes evaluadas fueron tamizadas por medio de ultrasonido

mamario, encontrando que la clasificación imagenológica más prevalente fue el BI-RADS 2 en un 50.8% de las pacientes, seguido de el BI-RADS 3 en un 28.6%; lo cual corresponde con la literatura.

Las semanas de gestación a las cuales se presentan los cambios mamarios asociados el embarazo corresponden al primer y segundo trimestre debido a la alta concentración de estrógenos y progesterona circulantes. En el presente estudio el promedio de semanas de diagnóstico fue a las 16.2 SDG. Con esto podemos observar que la mayoría de las lesiones benignas se diagnostican durante el segundo trimestre donde los cambios fisiológicos del embarazo en la glándula mamaria son más evidentes.

El fibroadenoma presentó una prevalencia en nuestra población del 71.4%, siendo la lesión mamaria más frecuentemente encontrada ante la evaluación de una lesión mamaria reportada por las pacientes que fueron seleccionadas para este estudio. Es de importancia recalcar que la etiología es aún incierta; sin embargo, la literatura menciona que pudiera tener una etiología hormonal relacionada con el aumento de la sensibilidad del tejido mamario al estrógeno; es por esto que la teoría apoya el hecho de que esta lesión generalmente crezca durante el embarazo y disminuye de tamaño durante la menopausia⁴⁰. En el caso de esta patología el tratamiento suele necesitar únicamente medidas generales; así como el uso de analgésicos si la molestia mamaria es importante; por lo general no suelen requerir tratamiento quirúrgico^{39, 40, 41}.

La segunda lesión mamaria benigna asociada al embarazo que encontramos en nuestro estudio fue el absceso mamario. Según la literatura, la prevalencia durante el embarazo y la lactancia del 0,4% al 11%²⁷. Nosotros encontramos que esta patología se presentó en el 11.1% de nuestra población de pacientes estudiadas, por lo que podemos comentar que la prevalencia encontrada corresponde con la reportada en la literatura mundial. De acuerdo a Beakes E et al²⁷, *S. aureus* es el organismo causante más común, otros organismos como *Streptococcus* o *Escherichia coli* son menos comunes. En nuestra población, el diagnóstico definitivo fue corroborado por el análisis del servicio de microbiología encontrando *S. aureus* como agente etiológico más frecuente en un 71.4%, mientras que en el 28.6% de las muestras no se aisló ningún microorganismo. . El tratamiento que se indicó en las pacientes fue un esquema analgésico con ibuprofeno 400mg cada 8 horas y de antibioticoterapia con Dicloxacilina 500mg cada 6 horas por 6 semanas y únicamente en 1 caso se agregó Clindamicina 600mg cada 8 horas por 14 días. De acuerdo a la literatura y la guía de práctica clínica de los Estados Unidos Mexicanos, el tratamiento que se debe ofrecer a las pacientes es la antibioticoterapia con agentes como la dicloxacilina, betalactámicos, cefalosporinas; así como la incisión y el drenaje si el absceso se encuentra a nivel subareolar, la piel sobre el absceso es delgada, brillante o a tensión^{27,29}. Debido a lo anterior, podemos observar como en nuestras pacientes se ofreció el tratamiento establecido por dichas asociaciones y se obtuvo una respuesta favorable en la totalidad de las pacientes.

En nuestro estudio, únicamente el 22.2% de las pacientes requirieron un procedimiento quirúrgico, siendo la biopsia por escisión el procedimiento mayormente realizado en el 93.3% (14 pacientes). Según la literatura, el realizar un procedimiento quirúrgico en la mama puede provocar varias complicaciones locales, dentro de las principales complicaciones quirúrgicas se encuentran el sangrado, la formación de hematomas y/o seromas, formación de fístulas lácteas, infección de la herida quirúrgica, cicatrización tardía, dehiscencia de la herida, necrosis grasa, necrosis del colgajo y deformidad cosmética ⁶. Sin embargo, en nuestro estudio no se presentaron complicaciones quirúrgicas a corto plazo. Esto último podría explicarse a que como mencionan Alipour S, et al, varios factores pueden afectar la incidencia de cada complicación, como por ejemplo la experiencia del cirujano y las condiciones subyacentes de las pacientes ⁶.

La medicina basada en evidencia muestra que más de la mitad de las mujeres mayores de 20 años desarrollarán alguna forma de patología benigna de la mama ². En la revisión sistemática y meta-análisis, Dyrstad S. menciona que a pesar de no ser frecuente, algunas de estas patologías benignas se relacionan con procesos malignos en un 3.2 % ¹.

En el análisis de este trabajo tuvimos una paciente con sospecha de tuberculosis mamaria durante la evaluación inicial. Sin embargo, la tuberculosis de mama es una enfermedad difícil de diagnosticar; la evaluación clínica, el examen radiológico y el muestreo histopatológico y microbiológico son a menudo necesarios para confirmar el diagnóstico ⁵⁰. Posterior a la evaluación de esta paciente y la toma de biopsia excisional en quirófano pudimos descartar el diagnóstico de tuberculosis mamaria y se confirmó como diagnóstico "Mastitis granulomatosa", la cual es una patología inflamatoria benigna caracterizada por la presencia de granulomas y formación de abscesos. Esta patología puede ser causada de manera secundaria por varias etiologías como la tuberculosis, la sarcoidosis, reacciones a cuerpos extraños e infecciones micóticas o parasitarias ^{49, 50}. En el caso de nuestra paciente, no presentó datos clínicos ni bioquímicos compatibles con tuberculosis activa que pudiera explicar la etiología de las lesiones, por lo que se continuó el tratamiento establecido únicamente para mastitis crónica idiopática con antiinflamatorios y esteroides.

El principal diagnóstico diferencial que hay que tener en mente cada vez que abordemos el caso de una paciente con lesiones mamarias es sin lugar a dudas el cáncer de mama. Como se menciona en el estudio realizado por Castillo R, Arteaga C et al, el tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo amerita un enfoque multidisciplinario, por lo cual es considerado un reto oncológico; además que en todos los casos la decisión de la paciente debe ser el pilar de las intervenciones médicas ⁵¹. Si bien no existe un método para determinar qué mujer va a desarrollar cáncer de mama en algún momento de su vida, es de vital importancia que el médico gineco-obstetra esté familiarizado con los métodos diagnósticos. Esto con la finalidad de aumentar la tasa de detección de cáncer de mama en pacientes que cursen con embarazo y que la paciente pueda ser enviada a un médico oncólogo para el manejo propicio del cáncer de mama asociado al embarazo.

Se estima que 1 de cada 3000 embarazos se complica por la aparición de cáncer de mama, y esta incidencia parece ir en aumento. Solo el 10% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama antes de los 40 años desarrollan la enfermedad durante el embarazo ⁵².

En nuestro Instituto, al ser un tercer nivel de atención de salud y contar con el servicio de oncología, las pacientes fueron revisadas y llevaron un seguimiento por dicho servicio en la mayoría de los casos con 2 consultas otorgadas en el 35% de los casos, seguidas de 1 consulta en el 33.3% y en tercer lugar 4 a 5 consultas con el 9.5% de los casos.

De acuerdo a Odedina et al, se recomienda que todas las mujeres embarazadas reciban una evaluación mamaria durante la gestación en al menos 2 ocasiones, una al inicio del control prenatal y otra durante el tercer trimestre; así como en una ocasión 6 semanas postparto ⁹. En la literatura no existe un número específico de consultas por un servicio de oncología que debe tener una paciente con lesiones de la mama durante el embarazo. Al carecer un consenso en la literatura con respecto al número de consultas oncológicas en la mujer embarazada con patologías benignas de la mama, nosotros proponemos este abordaje como propuesta, debido a que es importante la evaluación de un oncólogo al menos en 2 ocasiones con la finalidad de descartar procesos malignos cuando se presenta un nódulo en la glándula mamaria durante el embarazo.

La infección por SARS-CoV2 es una enfermedad de importancia actualmente en todo el mundo, con la cual se busca establecer relaciones directas o indirectas que ayuden a mejorar la atención de las pacientes ginecológicas y obstétricas. En el caso de las lesiones mamarias benignas no se encontró relación con esta patología infecciosa. Sin embargo, podemos comentar que esta enfermedad no es causa para suspender la lactancia materna durante el periodo postnatal.

El manejo y tratamiento de la patología benigna de la mama durante el embarazo está encaminado a fortalecer la lactancia materna ³⁵. Existen contraindicaciones tanto absolutas como relativas para suspender la lactancia materna. Sin embargo, en la literatura no se encuentran reportadas las lesiones mamarias de etiología benigna como una de las causas para suspender esta acción ^{35, 37}. En nuestro estudio se documentó que la lactancia materna se estableció en el 84.1% de las pacientes, mientras que en el 15.9% de las pacientes no se estableció por motivos como recién nacidos pretérmino extremos, muerte fetal intrauterina, madre con infección de VIH y en un porcentaje mínimo (5 pacientes) no se pudo establecer una justificación por falta de información en el expediente electrónico. Con estos datos, podemos afirmar que en todas las pacientes con tumoraciones de la mama se debe brindar información y soporte en el periodo de embarazo y puerperio con el fin brindar atención y estrategias de prevención que prioricen la lactancia materna de apego inmediato y así lograr una atención humanizada de las pacientes y sus recién nacidos ^{35, 38}.

En nuestro estudio no encontramos una relación entre las patologías benignas y la vía de resolución del embarazo; así como tampoco para la prevalencia de patologías fetales asociadas y desenlaces perinatales adversos. Sin embargo, al tratarse de un estudio retrospectivo deben analizarse a profundidad otras variables para determinar si verdaderamente existe una relación estadísticamente significativa.

Conclusiones:

Las lesiones benignas mamarias son un conjunto de patologías heterogéneas que se pueden hacer más evidentes durante el periodo de embarazo y lactancia. Por lo tanto, las mujeres embarazadas con lesiones en mamas deben ser valoradas y evaluadas a intervalos regulares con el fin de identificar aquellas que puedan generar cáncer de mama. El método diagnóstico más utilizado es el ultrasonido mamario ya que carece de radiación y por lo tanto es un método seguro para la mujer y el feto.

Encontramos que el fibroadenoma es la enfermedad mamaria más común durante el embarazo, seguida del absceso mamario y el adenoma asociado a la lactancia con menores tasas de prevalencia.

En la literatura no existe un número específico de consultas por un servicio de oncología que debe tener una paciente con lesiones de la mama durante el embarazo. Sin embargo, nosotros proponemos que esta revisión se realice en al menos 2 ocasiones durante este periodo de tiempo con el fin de atender la patología mamaria y aumentar la detección de cáncer de mama asociado al embarazo.

En mujeres que se encuentran en periodo de lactancia, la patología benigna de la mama no es un factor que contraindique la lactancia materna exclusiva, motivo por el cual se deben hacer esfuerzos enfocados en estimular y fortalecer dicha acción en la mujer lactante.

Bibliografía:

1. Dyrstad S. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 149(3): 569-75
2. Stachs A, Stubert J, Reimer T, et al. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 565-74.
3. Salamat F, Niakan B, Keshtkar A. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta Analyses. *Iran J Med Sci.* 2018; 43(4): 355-364
4. Cronin P, Gemignani M. Enfermedades de la mama. En: DiSaia J. Philip. *Oncología ginecológica clínica.* 9a edición. España. Editorial Elsevier. 2018. P 320-350

5. De Sousa Rosas C, de Ataíde Góes A, Saltão L, da Silva A, Ferreira E, Vieira A. Pregnancy-lactation cycle: how to use imaging methods for breast evaluation. *Radiol Bras.* 2020; 53(6): 405–412.
6. Alipour S, Omranipour E. Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation. Editorial Springer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020; Vol 1252.
7. Parker S, Saettele M, Morgan M, Stein M, Winkler N. Spectrum of Pregnancy- and Lactation-related Benign Breast Findings. *Current Problems in Diagnostic Radiology.* 2016; 46 (6): 432-440.
8. Qian Y, Chang C, Zhang H. Ultrasound Imaging Characteristics of Breast Lesions Diagnosed During Pregnancy and Lactation. *Breastfeed Med.* 2019;14(10):712-717.
9. Odedina S, Ajayi I, Adeniji-Sofoluwe A, Morhason-Bello I, Huo D, Olopade O, et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of breast disorders detected by clinical breast examination during pregnancy and six months postpartum in Ibadan, Southwestern Nigeria. *BMC Women's Health*; 2018; 18:152.
10. The American College of Obstetrician and Gynecologist. Practice Bulletin No. 164: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6): e141-e156.
11. Langer A. Breast Imaging in Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:17-25 James S, Lee M. Clinical Presentation, Diagnosis and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:87-93.
12. Burgos I, Mainero F, Burgos R. Patología de la mama durante el embarazo y la lactancia. *Rev Med La Paz*, 2012; 18(1): 57-66
13. James S, Lee M. Clinical Presentation, Diagnosis and Prognosis of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:87-93.
14. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, et al. Accuracy of Diagnostic Mammography and Breast Ultrasound During Pregnancy and Lactation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):716-22
15. Kohler B, Sherman R, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv048.
16. Cuevas J, Ayala F, Ocampo C, et al. Determinación de los estudios radiológicos en la certeza diagnóstica en lesiones de mama. *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES.* 2007; 5(2): 59-64
17. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Physiologic Changes and Common Benign Entities. *AJR* 2013; 200:329–336
18. Canoy J, Mitchell G, Unold D, Miller V. A Radiologic Review of Common Breast Disorders in Pregnancy and the Perinatal Period. *Ultrasound CT MR.* 2012; 33(1): 78-85
19. Pearlman M, Griffin J. Benign Breast Disease. *Obstetrics & Gynecology.* 2010; 116(3): 747–758.
20. Soleimani V, Jahanbin B. Breast Cytology and Pathology in Pregnancy and Lactation *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:27-32
21. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión. 2017. 1-42. <http://consensocancermamario.com>
22. ACOG. Practice Bulletin #179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. ACOG. 2017, 1-16
23. Elmore J, Nelson H, Pepe M, et al. Variability in Pathologists' Interpretations of Individual Breast Biopsy Slides: A Population Perspective. *Ann Intern Med* 2016; 164:649

24. Vachhani PG, Shah A, Fabrega-Foster K, Harvey S. Cysts with masses and masses with cysts: an imaging review of cystic breast masses. *Appl Radiol* 2017; 46(10): 8–18
25. Yoon GY, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Chae EY, Choi WJ. Sonographic features that can be used to differentiate between small triple-negative breast cancer and fibroadenoma. *Ultrasonography*. 2018; 37(2): 149-156
26. Szabo J, Garcia D, Ciomek N, Margolies L. Spuriously aggressive features of a lactating adenoma prompting repeated biopsies. *Radiol Case Rep* 2017; 12(2): 215–218
27. Boakes E, Woods A, Johnson N, Kadoglou N. Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices. *Eur J Breast Health* 2018; 14: 136-143
28. Malherbe K, Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
29. Touboul C, Laas E, Rafii A. Exploration d'une inflammation du sein en dehors de la grossesse et de la période d'allaitement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015; 44(10): 913-920
30. Wang B, Yang Y, Jiang Z, et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thoracic Cancer* 2019; doi: 10.1111/1759-7714.13045
31. Lambertini M, Kamal N, Peccatori F, et al. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy. *Expert Opin. Drug Saf*. 2015; 14(9): 1-14
32. Ayyappan AP, Kulkarni S, Crystal P. Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging appearances. *Br J Radiol*. 2010;83: 529–34.
33. Goh T, Dao K, Rives A, et al. Systemic diseases affecting the breast: Imaging, diagnosis, and management. *Clin Imaging*. 2021; 24(77):76-85
34. Cardenas Sánchez J, Erazo Valle-Solis A, Arce Salinas C, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 8ª revisión. Colima 2019
35. Organización Mundial de la Salud. Metas mundiales de nutrición 2025: documento normativo sobre lactancia materna. OMS, 2020
36. Anstey E, Shoemaker M, Barrera C, et al. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. *Am J Prev Med* 2017; 53(3S1):S40–S46.
37. Brown A. Breastfeeding as a public health responsibility: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2017; 30 (6): 759-770
38. Johnson H, Mitchell K. Breastfeeding and Breast Cancer: Managing Lactation in Survivors and Women with a New Diagnosis. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26 (10): 3032-3039
39. Yongcheng B, Hoon P. A Diagnostic Approach to Fibroepithelial Breast Lesions. *Surgical Pathology*. 2018. 11: 17–42 (<https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.003>)
40. Ajmal M, Van Fossen K. Breast Fibroadenoma. 2020. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30570966.
41. Hoon P. Fibroepithelial lesions revisited: implications for diagnosis and management. *Mord Pathol*. 2021. 34(Suppl 1):15-37
42. Guillez K, Callec R, Morel O, et al. Prise en charge des fibroadénomes par échothérapie : quels résultats ? *Revue de la littérature. Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018; 46(6): 524-529
43. Basara I, Balci P. Fibroadenomas: A multidisciplinary review of the variants. *Clin Imaging*. 2021; 71: 83-100
44. Krings G, Bean G, Chen Y. Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. *Semin Diagn Pathol*. 2017; 34 (5): 438-452.
45. Chico M, Causa P, Wernicke A, et al. Breast lactating adenoma, an example of the utility of the radiological-pathological correlation. *Clin Imaging*. 2021; 71: 136-140

46. Barco I, Vidal M, Fraile M, et al. Lactating Adenoma of the Breast. *J Hum Lact.* 2016; 32 (3): 559-62
47. Samuel S, Tremelling A, Murray M. Presentation and surgical management of hidradenitis suppurativa of the breast during pregnancy: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018; 51: 21-24
48. Malik S, Patil V, Korday C, et al. Antepartum Mastitis: A Rare Occurrence. *J Hum Lact.* 2015; 31 (3): 367-70
49. Bonneau C, Boujenah J, Rouzier R. Estados patológicos de la mama durante el embarazo. *EMC - Ginecología-Obstetricia.* 2018; 49 (4): 1-11
50. Baykan A, Sayiner H, Inan I, et al. Primary breast tuberculosis: imaging findings of a rare disease. *Insights Imaging* 12, 19 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13244-021-00961-3>
51. Castillo R, Arteaga A, Gorbea V, et al. Cáncer y embarazo, experiencia del Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex.* 2018. 86 (7): 434-442
52. Martínez M, Bermejo B, Hernando C, et al. Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature. *EJOG.* 2018. 230. P222-227

Anexos:

Tabla 1. Clasificación BI-RADS

Categoría BI-RADS	Valoración	Riesgo de progresión a cáncer
0	Requiere estudios de imagen adicionales y/o mamografías previas para comparar	
1	Negativa	0%
2	Hallazgo(s) benigno(s)	0%
3	Hallazgos probablemente benignos; se sugiere un seguimiento inicial a corto plazo	2%
4	Anomalía sospechosa; debería considerarse una biopsia	
	A: Baja sospecha de malignidad	2 - 10%
	B: Moderada sospecha de malignidad	10 - 50%
	C: Alta sospecha de malignidad	50 - 95%
5	Alta sospecha de malignidad; requiere una actuación adecuada	>95%
6	Biopsia conocida; malignidad demostrada; requiere una actuación adecuada	

Tabla 2. Desarrollo de cáncer de mama en relación con una lesión benigna mamaria

Tipo de lesión	Lesión benigna en vida reproductiva	Lesión benigna en embarazo	RR de desarrollo de cáncer de mama a futuro
No proliferativa	Quistes simples Cambios papilares apocrinos	Quiste simple	1.17 IC 95% (0.94-1.47)
Proliferativa sin atipia	Fibroadenoma Papiloma intraductal Adenosis esclerosante Fibroadenoma gigante Adenoma lactante Galactocele Absceso mamario	Fibroadenoma Adenoma de lactancia Galactocele Absceso mamario Adenosis esclerosante Gigantomastia gestacional	1.76 IC 95% (1.58-1.95)
Hiperplasia atípica	Hiperplasia ductal con atipia Hiperplasia lobular con atipia	NA	3.93 IC 95% (3.24-4.76)

Tabla 3. Principales características en el cáncer de mama

Tipo de cáncer	%	Características
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	18%	Los tipos más frecuentes son comedo, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido. El 85% son detectados por mastografía
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	2%	Se considera un marcador de riesgo de cáncer de mama, no es un hallazgo maligno. Suele ser un hallazgo microscópico incidental
Carcinoma ductal invasivo	80%	Existen subtipos especiales incluidos carcinoma tubular, medular, metaplásico, mucinoso (coloide) papilar y quístico adenoide.
Carcinoma lobulillar infiltrante	10%	Caracterizados por células uniformes con núcleos pequeños, redondeados y citoplasma escaso

Tabla 4. Tratamiento médico en la patología benigna mamaria

Tratamiento médico	Patología mamaria benigna
Cambios en estilos de vida y medidas generales	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroadenoma • Galactocele • Adenosa de la lactancia • Absceso mamario • Mastitis crónica granulomatosa • Adenosis esclerosante • Gigantomastia gestacional
Evitar alimentos y bebidas con cafeína Compresas calientes	
Analgésicos	
Ibuprofeno Progesterona gel 1% Paracetamol AINEs	<ul style="list-style-type: none"> • Absceso mamario
Antibióticos	
Amoxicilina/Clavulanato Ampicilina Cefalexina Dicloxacilina Eritromicina Clindamicina Metronidazol	
Otros fármacos	
Colchicina Esteroides intradérmicos y sistémicos Antiandrógenos Inhibidores de TNF-alfa	

Tabla 5. Características sociodemográficas

Característica	Valor
Edad	
<i>Media (rango)</i>	31.7 (17 – 44)
<i>Desviación estándar</i>	± 6.44
Estado civil	
<i>Soltera (n=%)</i>	23 (36.5)
<i>Casada (n=%)</i>	21 (33.3)
<i>Unión libre (n=%)</i>	19 (30.2)
Escolaridad	
<i>Primaria (n=%)</i>	4 (6.3)
<i>Secundaria (n=%)</i>	13 (20.6)
<i>Bachillerato (n=%)</i>	23 (36.5)
<i>Carrera técnica (n=%)</i>	3 (4.8)
<i>Licenciatura (n=%)</i>	16 (25.4)
<i>Posgrado (n=%)</i>	4 (6.3)
Religión	
<i>Ninguna (n=%)</i>	5 (8)
<i>Católica (n=%)</i>	57 (90.5)
<i>Jehová (n=%)</i>	1 (1.6)
Embarazos	
<i>Primigesta (n=%)</i>	49 (77.8)
<i>Multigesta (n=%)</i>	14 (22.2)
Menarca	
<i>Media (rango)</i>	12.3 (8 – 16)
<i>Desviación estándar</i>	± 1.73
IVSA	
<i>Media (rango)</i>	18.5 (13 – 37)
<i>Desviación estándar</i>	± 4.56
Talla (metros)	
<i>Media (rango)</i>	1.59 (1.33 – 1.75)
<i>Desviación estándar</i>	± 0.06
Peso (Kilos)	
<i>Media (rango)</i>	67.4 (32.7 – 113)
<i>Desviación estándar</i>	± 14.18
IMC	
<i>Media ± DS (rango)</i>	28.1 ± 5.73 (12.3 – 46.0)
<i>< 25 (n=%)</i>	21 (33.3)
<i>25-29 (n=%)</i>	24 (38.1)
<i>> 30 (n=%)</i>	18 (28.6)
Diabetes Mellitus 2 (n=%)	7 /11.1)
Hipertensión arterial crónica (n=%)	1 (1.6)
Otras enfermedades	
<i>Infección por VIH (n=%)</i>	2 (3.17)
<i>LES / SAAF (n=%)</i>	2 (3.17)
<i>Hemofilia (n=%)</i>	1 (1.58)

SDG al diagnóstico	
<i>Media (rango)</i>	16.2 (5.4 – 34.6)
<i>Desviación estándar</i>	± 7.2
Alcoholismo (n=%)	11 (17.5)
Tabaquismo (n=%)	16 (25.4)
Antecedente cáncer de mama en familiar de primer grado	
<i>Abuela (n=%)</i>	8 (12.7)
<i>Madre (n=%)</i>	2 (3.2)
<i>Hermana (n=%)</i>	1 (1.6)

Tabla 6. Diagnóstico presuntivo con el que se inicio el abordaje diagnóstico de tumoración mamaria

Diagnóstico presuntivo	N (%)
Nódulo mamario	26 (41.3)
Condición fibroquística	21 (33.3)
Fibroadenoma	7 (11.1)
Absceso mamario	7 (11.1)
Adenoma lactancia	1 (1.6)
Tuberculosis mamaria	1 (1.6)

Tabla 7. Diagnóstico otorgado por el servicio de oncología

Diagnóstico por servicio de oncología	N (%)
Fibroadenoma	45 (71.4)
Absceso mamario	7 (11.1)
Adenoma de lactancia	3 (4.7)
Hiperplasia ductal	2 (3.2)
Adenosis esclerosante	2 (3.2)
Mastitis granulomatosa	2 (3.2)
Ectasia ductal	1 (1.6)
Queratosis seborreica	1 (1.6)

Tabla 8. Diagnóstico histológico obtenido por biopsia mamaria

<i>Diagnóstico histológico</i>	<i>N (%)</i>
Fibroadenoma	10 (45.5)
Adenoma de lactancia	3 (13.6)
Mastitis crónica granulomatosa	2 (9.2)
Hiperplasia ductal	2 (9.2)
Adenosis + metaplasia apocrina	1 (4.5)
Ectasia ductal	1 (4.5)
Adenosis esclerosante	1 (4.5)
Fibrosis estromal	1 (4.5)
Queratosis seborreica	1 (4.5)