

**AGO.uy**

# ARCHIVOS de GINECOLOGÍA y OBSTETRICIA

Publicación científica de la Sociedad Ginecotológica del Uruguay  
EDICIÓN CUATRIMESTRAL

ISSN 0797-0803 Impresa  
ISSN 1510-8678 Electrónica

**2020**

Volumen **58**

Número **3**

Páginas **159-226**



Simple y natural



# miranda

Acetato de Nomegestrol 2,5 mg - Estradiol 1,5 mg



Primer ACO Monofásico  
**con estrógeno Natural\***  
y en esquema 24/4

- Alta efectividad anticonceptiva
- Muy buen control del ciclo
- Buen perfil metabólico

Eficacia anticonceptiva demostrada  
en mujeres de 18 a 50 años\*\*

\* Estrógeno similar al producido endógenamente por la mujer. \*\* Eur J Contracept Reprod Healthl Care. 2011 Dec;16(6):430-43

[www.urufarma.com.uy](http://www.urufarma.com.uy)

Líderes en Anticoncepción en Uruguay

  
Urufarma

# ARCHIVOS DE Ginecología y Obstetricia

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD GINECOTOCOLÓGICA DEL URUGUAY

[www.ago.uy](http://www.ago.uy)

2020; Volumen 58, Número 3: 159–226 • ISSN 0797-0803 (impresa) | ISSN 1510-8678 (electrónica)

EDITORIA: Dra. Natalia Pérez Pérez. Bvar. Artigas 1550; SGU. Montevideo

## COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SGU

**Presidente:** Dr. Claudio Sosa

**Primer Vicepresidente:** Dra. Ana Saldías

**Segundo Vicepresidente:** Dr. Edgardo Castillo

**Secretaria:** Dra. Natalia Pérez

**Pro-Secretario:** Dr. Arturo Achard

**Tesorero:** Dr. Gualberto Arribeltz

**Pro-Tesorera:** Dra. Rosario Morán

**Biblioteca/Public/Web:** Dra. Claudia Torrado

**Past President:** Dr. Gerardo Vitteira

## SOCIEDADES ANEXAS DE LA SGU

**Sociedad Uruguaya de Ginecología Oncología**

Presidente: Dr. Fernando Taranto

**Sociedad Uruguaya de Salud Sexual y Reproductiva - SUSSR-SGU**

Presidente: Dra. Fernanda Gómez

**Sociedad de Ecografía Ginecocológica del Uruguay**

Presidente: Dra. Florencia Garat

**Sociedad de Endoscopia Ginecológica del Uruguay**

Presidente: Dr. Sebastián Ben

**Sociedad Uruguaya de Ginecología de la Infancia y Adolescencia - SUGIA**

Presidente: Dra. Mónica Lijtenstein

**Sociedad de Mastología Ginecológica del Uruguay**

Presidente: Dr. Eduardo Musetti

**Sociedad Uruguaya de Endocrinología Ginecológica y Menopausia - SUEGYM**

Presidente: Dra. Alma Martínez

**Sociedad Uruguaya de Perineología - SUPER**

Presidente: Dr. Edgardo Castillo Pino

## Consejo Editorial SGU • AGO

Dr. José Enrique Pons, Dr. Gustavo Ferreiro,

Dr. Gerardo Vitteira Liard, Dr. Claudio Sosa,

Dra. Natalia Pérez Pérez, Dra. Estefany Díaz

## Bibliotecóloga

Carmen Luz Rodríguez

## COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Justo G. Alonso Tellechea

Dra. Carmen Álvarez Santin

Dra. Ma. Luisa Banfi

Dr. Leonel Briozzo

Dra. Estela Conselo

Dr. José C. Cuadro

Dr. José C. Fagnoni Blengio

Dr. Washington Lauría

Dr. José H. Leborgne

Dr. Raúl Medina Milanese

Dr. Mario Olazábal Calvete

Dr. Jaime Polto

Dr. José E. Pons

Dr. Ramón Rodríguez de Armas

Dr. Alegre Sassón

Dr. Ricardo Topolanski

SOCIEDAD GINECOTOCOLÓGICA DEL URUGUAY

H. Pereira Rossell. Bvar. Artigas 1550. Segundo piso.

Montevideo, Uruguay. CP 11.600.

Telfax: (598) 2709 9287

e mail: [sgineuruguay@gmail.com](mailto:sgineuruguay@gmail.com)

Esta es una publicación científica autofinanciada y de distribución exclusivamente gratuita. Se agradece la difusión y la colaboración. Cualquier parte de esta publicación puede reproducirse con previa autorización de los autores y editores, siempre que se cite la fuente y se envíe copia a la SGU.

REVISTA ARBITRADA | EDICIÓN CUATRIMESTRAL

PROYECTO AGO.UY

Patrocinantes

URUFARMA

BAYER

GADOR

TRESUL

# Lenzetto<sup>®</sup>

1,53 mg Estradiol

Nuevo e innovador pulverizador transdérmico para la Terapia Hormonal en la Menopausia



Vía de administración transdérmica



Precisión de la dosis individualizada



Diseño único en pulverizador



Se seca en menos de 2 minutos



Tras la aplicación del fármaco el área se puede lavar después de 1 hora



Aplicación localizada invisible



La aplicación del fármaco deja un área limpia y seca



GEDEON RICHTER  
La salud es nuestra misión



Calidad europea al alcance de sus manos

Laboratorio Tresul S.A.

Av. Centenario 2989 | TeleFax: 2487 4108 - 2486 3683 - 2486 3747 | tresul@adinet.com.uy | www.tresul.com

# Contenido

|  |            |
|--|------------|
| <b>Editorial</b>   | <b>165</b> |
| <b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>  |            |
| <b>Prevalencia de cáncer en biopsia esteoreotóxica de microcalcificaciones mamarias</b>  | <b>167</b> |
| Clínica Doctores Leborgne, Montevideo, Uruguay<br>Francisco Leborgne   |            |
| <b>Nuevas miradas en la colestasis Intrahepática del embarazo. Revisión bibliográfica</b>  | <b>177</b> |
| Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay<br>Clínica Ginecotocológica B, Prof. Dr. Washington Lauría<br>Javier Ferreiro Ferrando, Washington Lauría, Grazzia Rey  |            |
| <b>CASOS CLÍNICOS COMENTADOS</b>   |            |
| <b>Taquicardia fetal supraventricular y tratamiento fetal intrauterino. Reporte de un caso clínico</b>   | <b>191</b> |
| Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.<br>Clínica Ginecotocológica C, Prof. Dr. Claudio Sosa<br>Ivana Pertuso, Gabriela Souto, Rosina Pisón, Nicolás Martino, Guillermo Pose, Claudio Sosa  |            |
| <b>Lesión intraepitelial escamosa de alto grado de cuello uterino en el embarazo. Revisión del tema, a propósito de un caso clínico</b>  | <b>197</b> |
| Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.<br>Clínica Ginecotocológica C, Prof. Dr. Claudio Sosa<br>Valeria Blengio, Ivana Pertuso, Fabián Rodríguez  |            |
| <b>Citomegalovirus y embarazo. A propósito de un caso clínico</b>  | <b>205</b> |
| Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.<br>Clínica Ginecotocológica C, Prof. Dr. Claudio Sosa<br>Romina Della Ventura, Luis Russi, Anne Soust, Claudio Sosa  |            |
| <b>Osteogénesis imperfecta tipo II en embarazo gemelar. Reporte de un caso clínico</b>   | <b>213</b> |
| Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. Clínica Ginecotocológica A, Prof. Dr. Leonel Briozzo<br>Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay<br>Pamela Saldaña, Verónica Fiol, Sebastián Ben, Verónica Gallino, Soledad Bottaro,<br>Ana Bianchi, Alejandra Tapié |            |
| <b>NORMAS DE PUBLICACIÓN. Archivos de Ginecología y Obstetricia (AGO)</b>  | <b>221</b> |
| Órgano de la SGU   |            |

## EDITORIAL

*Queridos lectores*

Éste ha sido un año de grandes desafíos para todos nosotros, tanto a nivel laboral como familiar debido a la situación de pandemia mundial. Sin embargo la Sociedad de Ginecología ha continuado trabajando más que nunca y uno de los resultados es este último número de la revista de todos los ginecólogos del Uruguay. Aquí presentamos seis artículos, fruto de un gran esfuerzo de todos los colaboradores, considerando este año tan exigente sumado a los compromisos laborales a los que estamos expuestos todos nosotros. Quiero aprovechar que este es el último número del año para agradecer a todos los que hacen posible la existencia de esta revista, tanto colaborando con artículos, revisando éstos, o simplemente leyendo con interés de mejorar nuestra profesión. A todos, muchas gracias por haber permanecido y no declinar en vuestro esfuerzo a pesar de la adversidad. Los invito a disfrutar de esta publicación que ha logrado todo el equipo editor y, como siempre, los animo a participar tanto enviando artículos como acercándose para colaborar en la edición de la revista.

Contamos con una Carta al Editor de nuestro presidente, el Prof. Dr. Claudio Sosa, quien reflexiona sobre este complejo año y las perspectivas de nuestra sociedad para el 2021.

El primer artículo es un trabajo original de investigación sobre diagnóstico de cáncer de mama en microcalcificaciones, realizado por el Dr. Leborgne, con una excelente casuística para nuestro medio, donde estudia el valor de la biopsia estereotáxica en el diagnóstico de este cáncer tan frecuente en nuestro país.

El segundo, es un artículo de revisión no sistemática de colestasis del embarazo realizado por miembros del equipo de ginecología del Hospital de Clínicas.

Por último, publicamos cuatro casos clínicos de patologías durante el embarazo, comentados y analizados por los residentes de las clínicas y tutorados por sus docentes respectivos.

Esperando que disfruten este número, les deseo a todos muy felices fiestas y un excelente comienzo de 2021 en la certeza que el año próximo será pródigo en nuevos avances científicos que se traducirán en una mejor calidad de vida para todos los uruguayos. Saluda atentamente,



DRA. NATALIA PÉREZ  
*Editora AGO*

# El camino de la SGU

**Dr. Claudio G. Sosa**

*Estimados socios de la Sociedad Ginecotológica del Uruguay y lectores de Archivos de Ginecología y Obstetricia:*

Cuando les llegue esta última edición de nuestra revista del año 2020 estaremos finalizando un año que marcará un hito en la historia reciente de la humanidad debido a la presencia de la pandemia COVID-19, y estaremos comenzando un año de desafíos cuyo objetivo principal será minimizar los daños y lograr su control global. Al igual que ocurrió en diversos ámbitos nacionales e internacionales, la SGU debió reconvertirse para poder llegar a todos nuestros asociados mediante el uso de la modalidad virtual, esto sin duda fue una oportunidad como respuesta a la crisis que generó una de las medidas de salud pública de mayor impacto: el “distanciamiento social”.

Esta Comisión Directiva (CD) ya había establecido como meta en su plataforma electoral darle un nuevo impulso a nuestra sociedad con el objetivo de fortalecer el desarrollo profesional para todos nuestros asociados. Es así que se planteó maximizar la oferta académica hacia nuestros socios y se votó, en forma unánime por toda la CD, que todos los socios accedan sin costo a los Congresos Uruguayos de Ginecotología, cuyo próximo evento está agendado para abril de 2022. Adicionalmente, se había planificado ofrecer una serie de actividades regulares científicas-académicas —en su momento pensado como eventos presenciales— sin costo para nuestros asociados en el transcurso del año. La pandemia nos obligó a cambiar la modalidad y ofrecer actividades virtuales. El Comité de Educación Médica Continua de la SGU trabajó con nuestros asociados para determinar los temas sobre los que les interesaba profundizar y en consonancia con dichos inte-

reses se planificaron y dictaron en el segundo semestre del año una serie de charlas virtuales que contaron con una amplia participación de nuestros socios. Dichas charlas también fueron ofrecidas en 2020, de manera excepcional, a colegas no socios. A su vez ya comenzamos a trabajar en las actividades virtuales de 2021 que versarán sobre temas seleccionados por nuestras sociedades anexas y referentes de diferentes áreas. Estas actividades serán nuevamente acompañadas de sus respectivos certificados para aquellos inscriptos que estén conectados durante la actividad. En este mismo sentido, consideramos que este tipo de actividades son un puntapié inicial en vistas a la tan necesaria futura recertificación de nuestra especialidad.

La SGU actualmente es parte de las sociedades científicas que han sido invitadas por el CEPREM (Comisión de Educación Profesional y Recertificación Médica) para trabajar hacia una recertificación médica y es nuestro deseo que la SGU sea parte importante en la evaluación del conocimiento médico en el área de ginecotología. En nuestro plan estratégico diseñamos diferentes tipos de actividades y eventos, con sus respectivas evaluaciones que permitan ser adecuadamente acreditadas y a su vez que los créditos generados sean posteriormente considerados para lograr la recertificación.

Como ya han sido informados, la revista “Archivos de Ginecología y Obstetricia” (AGO) se encuentra en el proceso de indexación en SCIELO para lograr nuevamente tener presencia internacional en las bases de datos de literatura biomédica. Al igual que varias revistas que incorporan revisiones de temas específicos con una autoevaluación final, estamos planificando la actualización de temas prioritarios en vistas a la recertificación en una sesión específica de la AGO. Es así que

nuestros especialistas no solo contarán con el tema actualizado sino con una serie de preguntas a modo de autoevaluación que les permitirá comprobar la adquisición del conocimiento requerido.

Adicionalmente, estamos abocados a rediseñar la página web de la SGU lo que nos permitirá interactuar en forma más dinámica con los asociados. Es así que cada socio de la SGU tendrá un usuario donde podrá acceder a material académico exclusivo, así como podrá inscribirse a las actividades virtuales, ingresar a los eventos y posteriormente descargar los certificados correspondientes.

Finalmente, queremos poner un especial énfasis en el plan estratégico que la CD ha diseñado con un lineamiento de política institucional basa-

do en parámetros para la gobernanza utilizada por sociedades médicas consideradas exitosas a nivel internacional. Es así que uno de los elementos que reconocemos como prioritario es la participación activa por parte de los asociados, por lo cual, queremos alentar a nuestros socios para que tomen un rol activo acercándonos ideas relacionadas a la actividad científica, laboral y gremial de nuestra especialidad.

Vaya nuestro más cálido abrazo en estas fiestas a todos los socios de la SGU y a los lectores de AGO, esperando que lo vivido y aprendido en este 2020 tan particular, nos muestre con claridad el camino a recorrer en el 2021 y nos encuentre a todos en un mejor lugar como seres humanos y como especialistas.

# Prevalencia de cáncer en biopsia estereotáctica de microcalcificaciones mamarias

Clínica Doctores Leborgne, Montevideo, Uruguay

Francisco Leborgne<sup>1</sup>

## Resumen

**Objetivos:** determinar prevalencia de cáncer en biopsias estereotáticas guiadas por mamografía digital de microcalcificaciones, detectadas en estudios de mamografía digital 3D, categorizadas como BI-RADS 4b, 4c y 5, no palpables, ni visibles ecográficamente en la Clínica Doctores Leborgne.

**Resultados:** se efectuaron 317 biopsias estereotáticas guiadas por mamografía digital entre septiembre 2015 y septiembre 2019. De ellas, 49 (15,5%) biopsias de nódulos, asimetría focal y distorsiones arquitecturales fueron excluidas del estudio, considerando solamente para el análisis estadístico 268 (84,5%) biopsias por microcalcificaciones BI-RADS 4b, 4c y 5.

De las 268 biopsias consideradas, 81 (30,2%)

procedimientos con resultado de malignidad y 174 (65%) biopsias con resultado benigno, con VPN de 96%.

De 81 procedimientos con resultado maligno, 25 (30,8%) casos de carcinomas infiltrantes, 50 (61,8%) con resultado de carcinoma ductal *in situ* y 6 (7,4%) carcinomas intraductales con microinvasión.

De 50 biopsias con resultado de carcinoma ductal *in situ*, 5 (10%) ascendieron a resultado definitivo de carcinoma infiltrante luego de su resección quirúrgica.

De 13 resultados de HDA (hiperplasia ductal atípica), 5 ascendieron a carcinoma posterior resección quirúrgica recomendada en 9 pacientes y uno con progresión lesional en seguimiento mamográfico recomendado en 4 pacientes.

El VPP de procedimiento de biopsia en correlación con resultado quirúrgico es de 92%.

**Conclusiones:** la biopsia estereotáctica de microcalcificaciones sospechosas categorizadas como BI-RADS 4c, 4 b 5, permitió detectar un 30,2% de cáncer, considerando al procedi-

1. Médico Especialista en Radiodiagnóstico e intervencionismo imagenológico; ex asistente del Departamento Clínico de Radiología, Universidad de la República, Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dr. Francisco Leborgne  
Correo electrónico: fntlebor@gmail.com

Recibido: 3/11/20 Aceptado: 15/12/20

miento como una herramienta importante para el diagnóstico de malignidad previo a conducta terapéutica.

*Palabras clave:* biopsia estereotáxica, microcalcificaciones, carcinoma mamario.

*Abreviaturas:* VPN valor predictivo negativo, VVP valor predictivo positivo, HDA hiperplasia ductal atípica

sary procedure, with a 30.2% frequency of cancer.

*Key Words:* stereotaxic biopsy, microcalcifications, breast carcinoma.

*Abbreviation:* NPV negative predictive value, PPV positive predictive value, HDA atypical ductal hyperplasia

## Abstract

**Objectives:** to determine the prevalence of cancer in stereotaxic biopsies guided by digital mammography of microcalcifications, detected in 3D digital mammography studies, categorized as BI-RADS 4b, 4c and 5, non palpable, non visible in ultrasound.

**Results:** 317 stereotaxic biopsies guided by digital mammography were performed between September 2015 and September 2019. 49 (15.5%) biopsies of nodules, focal asymmetry and architectural distortions were excluded from the study, considering only 268 (84.5%) microcalcifications biopsies. 81 (30.2%) procedures resulted in malignancy and 174 (65%) biopsies resulted in benign results. 25 of 81 procedures with malignant result (30.8%) cases of infiltrating carcinomas, 50 (61.8%) with a result of ductal carcinoma in situ, and 6 (7.4%) intra-ductal carcinomas with microinvasion. 5 cases (10%) out of 50 biopsies with a result of ductal carcinoma in situ, upgraded to a definitive result of infiltrating carcinoma after their surgical resection. 13 (4.8%) procedures with the result of atypical ductal hyperplasia (ADH). 5 ADH upgrade to carcinoma after surgical resection recommended in 9 patients and one of four with lesion progression in recommended mammographic follow-up. The PPV of the biopsy procedure in correlation with the surgical result is 92%.

**Conclusions:** stereotaxic biopsy of suspicious microcalcifications is an adequate and neces-

## INTRODUCCIÓN

Las microcalcificaciones detectadas en estudios mamográficos son clasificadas acorde a su morfología y distribución, siendo estos signos orientadores en la conducta a seguir, contemplando lineamientos de la 5<sup>ta</sup> edición BI-RADS.<sup>(1)</sup> La importancia y relación de las microcalcificaciones con el cáncer mamario fue descrito en los comienzos y desarrollo de la mamografía en 1951 por Raúl Leborgne.<sup>(2)</sup> El número de lesiones no palpables de mama detectado por mamografía se incrementa a medida que aumenta el número de estudios mamográficos efectuados en mujeres asintomáticas. El gran número de biopsias inducidas es uno de los factores más importantes del costo de los programas de *screening*.<sup>(3)</sup> La biopsia estereotáxica ambulatoria fue introducida hace dos décadas como un procedimiento mínimamente invasivo para reducir y evitar la biopsia quirúrgica en la etapa de diagnóstico. Disminuye los costos y la incidencia de cáncer en los seguimientos mamográficos de lesiones probablemente benignas BI-RADS 3 e incrementa el valor predictivo positivo para cáncer (VPP) en lesiones sospechosas de malignidad BI-RADS 4 y 5.<sup>(4)</sup> El procedimiento de estereotaxia se basa en el principio de triangulación, calculando la magnitud de desviación que experimenta una lesión en dos incidencias mamográficas obtenidas a -15° y 15° de la vertical. Un computador permite localizar

tridimensionalmente la lesión, procesando los valores de coordenadas en ejes X, Y y Z.<sup>(5)</sup>

La prevalencia de cáncer en procedimientos biopsicos de microcalcificaciones sospechosas presenta un promedio del 20%, en la literatura médica.<sup>(6)</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza estudio observacional retrospectivo.

Se revisó la base de datos de la Clínica Doctores Leborgne, extrayendo los siguientes datos:

- Número de pacientes a las que se le realizaron biopsias estereotáxicas del 1 de septiembre de 2015 al 30 de septiembre de 2019.
- De estas pacientes, cuántas tuvieron resultados mamográficos BI-RADS 4a 4b 4c y 5.
- La anatomía patológica de estas biopsias estereotáxicas.

Las biopsias estereotáxicas se realizaron guiadas por mamografía digital de microcalcificaciones no palpables ni visibles ecográficamente, detectadas en estudios de mamografía digital 3D, entre septiembre 2015 y septiembre 2019 en Clínica Doctores Leborgne, Montevideo, Uruguay. Se utilizó un dispositivo de biopsia estereotáxica que se acopla a la unidad regular de mamografía, mamógrafo Amulet Innovality FUJI FILM Corporation, TOKYO 106-8620, JAPAN.

El tubo de rayos con ánodo de tungsteno, filtros W/Rh-Al y Cu, tamaño focal 0,3/0,1 mm, exposímetro automático inteligente, tomósíntesis continua de alta resolución y digitalización directa con detector hexagonal de selenio, resolución de la imagen con tamaño de pixel de 50  $\mu\text{m}$  x 50  $\mu\text{m}$ .

Previo al estudio se realiza la calibración

con fantoma, así como una comunicación explicativa a la paciente y el consentimiento firmado del acto médico. Las lesiones biopsiadas fueron caracterizadas de acuerdo a la 5<sup>ta</sup> edición del Colegio Americano de Radiología<sup>(1)</sup>, en categoría BI-RADS 4b, calcificaciones heterogéneas gruesas, amorfas y pleomorfas finas, de riesgo intermedio de malignidad; categoría BI-RADS 4c calcificaciones lineales y ramificadas agrupadas, de elevado riesgo de malignidad; y categoría BI-RADS 5, calcificaciones lineales y ramificadas de distribución ductal, lesiones altamente sugestivas de malignidad.

Los fragmentos de tejido extraídos para su estudio histológico, fueron obtenidos con agujas de calibre 14 y 12 GA. Se realiza exposición mamográfica de los fragmentos obtenidos, comprobando imagenológicamente que contienen las calcificaciones motivo de biopsia. (Figura 1 y 2). Se depositó marcador post biopsia cuando las microcalcificaciones fueron extraídas en su totalidad. Los frag-

**Figura 1.** Visión mamográfica. Muestra las microcalcificaciones y punción bajo visión de las mismas.



**Figura 2.**

Control radiológico de la pieza extraída. Se visualiza la extracción de las microcalcificaciones.



mentos obtenidos son remitidos en frascos de formol rotulados, para su estudio anatómopatológico. Una vez obtenido los resultados la correlación imagen-histológica es efectuada sistemáticamente, realizando radiografía digital de bloques de parafina en casos de no existir correlación.

Para los resultados histológicos se definieron cuatro categorías: 1. benigno, 2. carcinoma infiltrante, 3. carcinoma *in situ*, 4. HDA.

En todos los pacientes con resultado de benignidad se recomendó seguimiento mamográfico. Los pacientes con resultado positivo para malignidad continuaron con cirugía. Si la biopsia estereotaxia demostró malignidad pero el resultado de la resección quirúrgica resulta negativo, se considera válido el resultado inicial, al asumir que la lesión fue completamente removida en el procedimiento estereotáxico.

Las complicaciones fueron clasificadas en: a) reacciones vaso-vagales, b) hematomas residuales, c) infección, d) cosméticas.

Todos los procedimientos considerados

en este trabajo fueron efectuados por el autor.

**RESULTADOS**

Se efectuaron 317 biopsias estereotáxicas. 49 (15,5%) biopsias de nódulos, asimetría focal y distorsiones arquitecturales fueron excluidas del estudio.

Se realizaron 268 (84,5%) biopsias por microcalcificaciones no palpables ni visibles ecográficamente, detectadas en estudios de mamografía digital 3D, categorizadas entre BI-RADS 4b, 4c y 5 respectivamente. N = 268. Corresponde a población de mujeres asintomáticas como sintomáticas. El rango de edades fue de 27 – 86 años con una una media de 53 años. El rango del tamaño de las lesiones fue entre 4 – 60 mm con una media de 8 mm para su diámetro mayor.

De las 268 biopsias, 81 (30,2%) fueron malignas y 174 (65%) benignas.

Se recomendó seguimiento mamográfico en todas los pacientes con resultado de biopsia negativo (13/268), sin episodios de progresión lesional en el seguimiento.

De 81 procedimientos con resultado maligno, 25/81 (30,8%) correspondieron a casos de carcinomas infiltrantes, 50/81 (61,8%) a carcinoma ductal *in situ* y 6/81 (7,4%) a carcinomas intra ductal con microinvasión.

En los casos de carcinoma ductal *in situ* (50 casos), 5/50 casos (10%) ascendieron a resultado definitivo de carcinoma infiltrante luego de su resección quirúrgica. 6/50 tuvieron microinvasión y 2 (2/6) de estos ascendieron a carcinoma infiltrante en el informe de AP quirúrgico. Resumen de resultados en Tabla 1.

13/174 (4,8%) correspondieron a hiperplasia ductal atípica (HDA). En 9/13 se realizó resección quirúrgica. 5/9 resultaron car-

**Tabla 1.**  
**Biopsia estereotáxica de microcalcificaciones.**

Muestra el resultado de la anatomía patológica de la biopsia y de la cirugía y el seguimiento de las pacientes a 4 años, discriminando las mismas según benignidad, malignidad o HDA  
HDA: hiperplasia ductal atípica

| Pacientes<br>268 | Resultado<br>Biopsia<br>BI-RADS<br>4b, 4c & 5 | Resultado<br>Cirugía | Seguimiento<br>Período<br>2015-2019 |
|------------------|---|----------------------|-------------------------------------|
| <b>BENIGNO</b>   | 174 [65%]                                     | -                    | 174                                 |
| <b>MALIGNO</b>   | 81 [30,2%]                                    | 7 [8,6%]             | 0                                   |
| <b>HDA</b>       | 13 [4,8%]                                     | 5/9                  | 1/4                                 |

**Tabla 2.**  
**Resultado de biopsias de calcificaciones  
BI-RADS 4b, 4c y 5 comparado con la  
anatomía patológica definitiva.**

Muestra el resultado de las biopsias por punción estereotáxica y las que ascendieron en severidad en la pieza final.

*Ca duct in situ*: carcinoma ductal *in situ*

*Ca duct in situ c micro invasión*: carcinoma ductal *in situ* con micro invasión

| Total de biopsias 268             |           | Upgrade |
|-----------------------------------|-----------|---------|
| Benigno                           | 174 [65%] |         |
| Cáncer infiltrate                 | 25        |         |
| Ca duct in situ                   | 50        | 5 [10%] |
| Ca duct in situ<br>micro invasión | 6         | 2       |
| HDA                               | 13        | 6 [46%] |

cinomas en la anatomía de la pieza quirúrgica y 2 (2/5) de estos fueron infiltrantes. Los 4 casos de HDA que no requirieron cirugía fueron seguidos mamográficamente dado la edad de las pacientes y 1 (1/4) de ellos progresó a cáncer a los dos años. Considerado este caso de HDA con progresión como único falso negativo de la muestra.

Se presentó solo un caso de complicación de hematoma que regresó espontáneamente sin necesidad de drenaje.

## DISCUSIÓN

Los procedimientos de biopsia ambulatoria mínimamente invasivos paulatinamente han

suplantado a la biopsia quirúrgica en el diagnóstico de lesiones indeterminadas de la mama, modificando el tiempo de la conducta quirúrgica, reservada para aquellas lesiones con resultado biopsico de malignidad o bien de riesgo elevado, que requieran tratamiento quirúrgico.<sup>(7)</sup>

Existen variadas técnicas de biopsia ambulatoria percutánea disponibles para la confirmación preoperatoria de lesiones mamarias.

Si una lesión es visible ecográficamente la mejor opción sería efectuar el procedimiento bajo control ecográfico en tiempo real.

La biopsia estereotáxica guiada por mamografía es el método de elección en la confirmación de lesiones mamográficas no palpables, sin traducción ecográfica. La mayoría de estas lesiones corresponderán a microcalcificaciones, representando un 84,5% de las biopsias estereotáxicas realizadas en nuestro trabajo.

Se obtuvo resultado de benignidad en un 65% de microcalcificaciones biopsiadas, disminuyendo la morbilidad en mujeres que asisten a estudios mamográficos de rutina y también los costos.

El léxico del Colegio Americano de Radiología en su 5<sup>ta</sup> edición BI-RADS agrupa tres descriptores morfológicos de microcalcificaciones: amorfas, heterogéneas gruesas, pleomórficas finas, en la misma categoría BI-RADS 4B con VPP menor del 50%.<sup>(7)</sup>

La distribución mamográfica de las microcalcificaciones es de particular importancia en la predicción de malignidad.

Liberman et al. obtuvieron 36% de malignidad en calcificaciones agrupadas, 68% en calcificaciones de distribución lineal y 78% en aquellas de distribución segmentaria.<sup>(8)</sup>

En ocasiones las calcificaciones observadas en estudios de mamografía no enca-

jan claramente en una categoría morfológica o de distribución, sino que pueden manifestarse con un patrón mixto lo que induce a una variada interpretación por diferentes observadores.

Los trabajos publicados en la literatura médica muestran una frecuencia de malignidad en microcalcificaciones biopsiadas del 13% al 26% (promedio 20%), dentro del límite inferior de referencia de VPP para BI-RADS categoría 4B<sup>(6)</sup>, un poco por debajo de lo que se encuentra en nuestra muestra.

Oligane H et al. publicaron un trabajo más reciente con 1903 biopsias secuenciales, donde un 10,5% de las biopsias de las microcalcificaciones presentaron malignidad<sup>(9)</sup>, mostrando menor frecuencia de cáncer que la mayoría de los previos trabajos publicados.

La prevalencia de cáncer en nuestro estudio es de un 30,2%, estando algo por encima de lo que muestran las series anteriormente mencionadas.

Aquí la biopsia estereotáctica de microcalcificaciones sospechosas permitió detectar un 30,2% de cáncer en las microcalcificaciones catalogadas como BIRAS 4c, 4 b y 5, algo superior al rango obtenido en estudios internacionales, con un promedio del 20%.

La biopsia estereotáctica no requiere estudios complementarios (paraclínicos) previos, no deja cicatriz dérmica y es un procedimiento rápido, menos costoso que la biopsia quirúrgica. Las complicaciones en nuestro estudio son poco frecuentes: se documentó sólo un caso de hematoma residual posterior al procedimiento. Pacientes anticoagulados deben suspender su medicación dos días antes del procedimiento.

La implementación de tomosíntesis mamografía 3D en el *screening* y escenario de diagnóstico mamario, ha incrementado la

proporción de estudios considerados normales BI-RADS 1 y 2, así como un continuo descenso de estudios categorizados como probablemente benignos, categoría BI-RADS 3, mejorando el criterio diagnóstico en la recomendación de biopsias, en la publicación de Raghu et al., primer estudio demostrando la modificación y optimización de la categoría BI-RADS inducido por la información adicional de la tomosíntesis.<sup>(10)</sup> Sharma et al., con implementación de tomosíntesis, demostraron reducir el número de biopsias benignas de 69% (571 de 827) a 36% (298 de 827) sin reducción en detección del cáncer de mama, incrementando el VPP de biopsias ambulatorias de 25% a 48%.<sup>(11)</sup>

Dado la naturaleza de estas lesiones un área de HDA puede coexistir con un foco de carcinoma ductal *in situ* o infiltrante, así como área de carcinoma *in situ* puede coexistir con foco de microinvasión o bien infiltrante. Este estudio mostró un aumento de la lesión en un 10% de los carcinomas *in situ* y en la mitad de resultados de HDA. De manera que los hallazgos de HDA deben continuar con resección quirúrgica<sup>(12)</sup>, para excluir un cáncer coexistente, siendo una limitación del método. El rango de ascenso de estas lesiones a carcinoma alcanzan, en la literatura, hasta un 85% y un promedio de un 25%.<sup>(8)</sup>

Schiaffino et al. realizan un meta análisis de 93 artículos que incluye 6458 casos de HDA. De 6458 casos 5911 continuaron con resección quirúrgica y 547 con seguimiento mamográfico, 912 (14%) ascendieron a carcinoma ductal *in situ* y 328 (5%) a carcinoma infiltrante, en su conclusión recomendado el manejo quirúrgico para todas estas lesiones, independientemente de si la lesión fuera removida por completo en el procedimiento de biopsia<sup>(13)</sup>, conclusión consistente con otros estudios previos.

La subestimación lesional puede potenciarse debido a sesgo visual en imágenes mamográficas. Un pequeño nódulo infiltrante de mínima traducción radiológica con componente intraductal extranodular puede estar representado imagenológicamente por microcalcificaciones, que al ser estas la única manifestación del estudio, corresponden por tanto a la decisión geográfica de posicionar el trócar en procedimiento de biopsia.<sup>(4)</sup>

Una limitante que presenta este estudio es el bajo seguimiento del tratamiento en pacientes con resultado estereotáxico de malignidad, para evaluar su estado axilar, así como parámetros de inmunohistoquímica.

La principal fortaleza de este estudio es el prolongado seguimiento mamográfico en pacientes con resultado de biopsia negativo.

En definitiva, 6 / 13 (46%) HDA ascendieron a carcinoma. En comparación con el resultado final quirúrgico, la sensibilidad del método es de 93%, especificidad 96% con VPN de 96% y un VPP de 92%.

## CONCLUSIONES

Consideramos el procedimiento de biopsia estereotáctica confiable, mínimamente invasivo, de bajo costo, de especial utilidad frente al incremento en número de lesiones mamográficas indeterminadas, proporcional al incremento de estudios mamográficos realizados en la población asintomática y sintomática.

Por tanto, consideramos al procedimiento de biopsia como una herramienta importante para el diagnóstico de malignidad.

## Bibliografía

1. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS breast imaging atlas. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2013.
2. Leborgne R. Dignosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *AJR & Radium Therapy*. 1951;65(1):1-11.
3. Svane G, Potchen EJ, Sierra A, et al. Problems in breast cancer detection. En: *Screening Mammography, Breast Cancer Diagnosis in Asymptomatic Women*. St Louis Missouri: Mosby;1993:17-110.
4. Leborgne F, Leborgne F. Biopsia estereotáctica en lesiones mamográficas no palpables de mama: criterios de selección. *Rev. Latinoamericana de Mastología. European School of Oncology*. 1999, Julio; 3(1): 5-10.
5. Hendrick RE, Parker SH. Principles of stereotactic mammography and quality assurance. In Parker SH, Jobe WE, eds: *Percutaneous Breast Biopsy*, New York: Raven Press;1993.
6. Elezaby M, Li G, Bhargavan-Chatfield M, Burnside ES, DeMartini WB. ACR BI-RADS assessment category 4 subdivisions in diagnostic mammography: utilization and outcomes in the National Mammography Database. *Radiology* 2018;287(2):416-422.
7. Bent CK, Bassett LW, D'Orsi CJ, Sayre JW. The positive predictive value of BIRADS microcalcification descriptors and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(5):1378-1383.
8. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(1):35- 40.
9. Oligane HC, Berg WA, Bandos AI, et al. Grouped amorphous calcifications at mammography: frequently atypical but rarely associated with aggressive malignancy. *Radiology* 2018;288:671-679.
10. Raghu M, Durand MA, Goehler A, et al. Tomosynthesis in the Diagnostic Setting: Changing Rates of BI-RADS Final Assessment over Time. *Radiology* 2016;281:54-61.
11. Sharma N, McMahon M, Haigh I, Chen Y, Dall BJG. The potential impact of digital breast tomosynthesis on the benign biopsy rate in women recalled within the UK Breast Screening Programme. *Radiology* 2019;291:310-317.
12. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at srtereotaxic core biosy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR* 1995;164:1111-1113.

13. Schiaffino S, Calabrese M, Melani EF, et al. Upgrade rate of percutaneously diagnosed pure atypical ductal hyperplasia: systematic review and meta-analysis of 6458 lesions. *Radiology* 2020;294:76–86. 8.

**El secreto de continuar  
tan femenina y natural....**

# ColpoEstriol<sup>®</sup> *estriol*

**Dos efectivas alternativas  
para un tratamiento completo**



**La alternativa  
estrogénica natural**

  
**TEMIS.LOSTALO**  
Excelencia farmacéutica

**Gador**   
Al Cuidado de la Vida



Líder mundial  
en anticoncepción

# Anticoncepción *para cada mujer*

 **yasmin**  
1 mg de levonorgestrel / 0,02 mg de etinodiol

 **YAZ**  
Baja dosis,  
alta eficacia

**Qlaira**<sup>®</sup>  
+ más del estradiol

 **Mirena**<sup>®</sup>  
Confianza Endoceptiva que Perdura

EL SUU MÁS PEQUEÑO. HASTA POR 3 AÑOS  
 **jaydess**<sup>®</sup>

POR MAYOR INFORMACIÓN DIRIGIRSE AL DEPARTAMENTO MÉDICO DE BAYER (0800 2104) O AL PROSPECTO DEL PRODUCTO.

# Nuevas miradas en la colestasis Intrahepática del embarazo. Revisión bibliográfica

Hospital de Clínicas, Universidad de la República  
Montevideo, Uruguay  
Clínica Ginecotocológica B, Prof. Dr. Washington Lauría

Javier Ferreiro Ferrando<sup>1</sup>, Washington Lauría<sup>2</sup>, Grazzia Rey<sup>3</sup>

## Resumen

Realizamos una revisión no sistemática y actualización acerca del diagnóstico, tratamiento y conducta obstétrica de la colestasis intrahepática del embarazo, una patología donde influye el factor genético sumado a factores ambientales y hormonales. El diagnóstico se realiza por la presencia de prurito que revierte una vez finalizado el embarazo, el aumento de las enzimas hepáticas y el aumento de los ácidos biliares. Lo indicado para el tratamiento de los síntomas es el uso del ácido ursodesoxicólico, con el que se logran los mejores resultados. La dosificación de ácidos biliares es el test clínico *gold standard* en el seguimiento y como parámetro en la medición de la severidad del cuadro clínico. El au-

mento de los ácidos biliares por encima de 100  $\mu\text{mol/L}$  incrementa el riesgo de muerte fetal intrauterina. El momento de la finalización del embarazo es discutido, pudiéndose plantear el llevar el embarazo hasta las 38 semanas, de ser posible el seguimiento con dosificación de los ácidos biliares.

**Palabras clave:** colestasis intrahepática, colestasis en el embarazo, ácido ursodesoxicólico, enfermedades hepáticas durante la gestación.

## Abstract

We carry out a review and update on the diagnosis, treatment and obstetric behavior of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In the etiology influences the genetic factor added to environmental and hormonal factors. The diagnosis is made by the presence of itching that reverts after the end of the pregnancy, an increase in liver enzymes and an increase in bile acids. For the treatment of symptoms, the use of ursodeoxy-

1. Prof. Adjunto Clínica Ginecológica B, Hospital de Clínicas, UdelaR  
2. Profesor de Clínica Ginecológica B, Hospital de Clínicas, UdelaR  
3. Prof. Agregada Clínica Ginecológica B, Hospital de Clínicas, UdelaR

Correspondencia: javiesteban71@gmail.com

Recibido: 28/09/20. Aceptado: 10/11/20

cological acid achieves the best results. In its follow-up, the dosage of bile acids continues to be of vital importance and as a parameter in the measurement of the severity of the clinical picture. Increasing bile acids above 100  $\mu\text{mol/L}$  increases the risk of intrauterine fetal death. The time of the termination of the pregnancy in case of being able to monitor the bile acids could plant at 38 weeks.

**Key words:** cholestasis of pregnancy, intrahepatic colestasis, ursodeoxycholic acid, liver diseases during pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática en el embarazo sigue siendo un gran desafío para el ginecólogo. Es una hepatopatía propia del embarazo, caracterizada por prurito que puede ir de leve a severo, alteraciones en la función, las enzimas hepáticas y elevación de los ácidos biliares.<sup>(1,2,3)</sup> La dosificación de los ácidos biliares se plantea, en toda la literatura, como la técnica *gold standard* para el seguimiento; en nuestro medio sigue siendo difícil y costoso lograr su dosificación en algunos centros. El pronóstico materno en general es bueno, pero a nivel fetal presenta un aumento en el riesgo de prematuridad, líquido amniótico meconial, sufrimiento fetal agudo y muerte fetal intrauterina. Este riesgo de prematuridad viene dado por la propia patología que puede desencadenar un trabajo de parto, pero el factor más importante es el intervencionismo debido a la posibilidad de muerte fetal intrauterina. Todo esto nos ha motivado a realizar una actualización del tema.

## OBJETIVO

Realizar una revisión no sistemática bibliográfica de la colestasis intrahepática del em-

barazo, valorar nuevas pautas de tratamiento y conductas obstétricas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bibliotecas virtuales como MEDLINE, Cochrane Library, Biblioteca Virtual en salud (BVS), Bireme, LILACS, así como en el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* y *American College of Obstetricians and Gynaecologists*. Las palabras clave de búsqueda fueron: colestasis en embarazo, colestasis intrahepática, *cholestasis of pregnancy*, *intrahepatic colestasis*, *ursodeoxycholic acid*, *liver diseases*. Última búsqueda en mayo de 2020.

## INCIDENCIA

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad exclusiva del embarazo. La incidencia es muy variable, y depende de la zona geográfica, de la susceptibilidad entre los diferentes grupos étnicos, de factores ambientales y hormonales. Es tan diferente que puede ir desde menos del 1 por ciento al 27,6. Las zonas de mayor incidencia son el norte de Europa en la península escandinava y en los indios araucanos de Chile. En Europa va desde el 0,5 al 1,5% y en Estados Unidos del 0,32 al 5,6%.<sup>(4,5)</sup>

## ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la colestasis es multifactorial, existiendo un claro factor genético, relacionado con ciertas poblaciones donde el riesgo es claramente mayor, asociado a factores hormonales y ambientales. En los embarazos múltiples se aprecia un mayor porcentaje de colestasis intrahepática.<sup>(6)</sup> Pacientes

que ya han tenido colestasis intrahepática en otros embarazos, tienen una tasa de recurrencia de un 40 a 60%, así como también existe un mayor riesgo cuando existen antecedentes familiares, personales de hepatitis C crónica y en la edad materna avanzada.<sup>(7)</sup> El antecedente del uso de anticonceptivos orales también aumenta el riesgo.<sup>(8,9)</sup>

Las enfermedades hepáticas colestásicas en la población general las podemos dividir en aquellas de causa extrahepática o causa intrahepática.<sup>(10)</sup> Las que nos importan a nosotros son las causas intrahepáticas; dentro de éstas, pueden corresponder a una colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, colestasis de causa farmacológica, hepatitis, afección genética por defecto en las proteínas de transporte biliar o en la paciente gravídica, una colestasis intrahepática del embarazo. **La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática más común del embarazo.**

Los ácidos biliares presentan un núcleo esteroide de 24 carbonos, son el producto final del metabolismo del colesterol hepático. La función principal de los ácidos biliares es el transporte de los lípidos tipo colesterol, grasa de la dieta y vitaminas solubles desde y hacia el tracto gastrointestinal.

En los hepatocitos se sintetizan los ácidos biliares mediante diversas reacciones enzimáticas produciendo dos ácidos primarios: ácido cólico y ácido quenodesoxicólico. Esta producción depende de la enzima  $7\alpha$  hidroxilasa, del receptor X farnesoide (FXR: Farnesoid X receptor) es un receptor nuclear intracelular que se encuentra en los hepatocitos e intestino y es activado por hormonas esteroides. De esta forma el receptor FXR participa en los procesos reguladores de los ácidos biliares, colesterol, triglicéridos, glucosa. Los ácidos biliares se unen y activan al

receptor FXR suprimiendo el CYP7A1, de esta forma los propios ácidos biliares realizan una retroalimentación negativa de su propia síntesis.

Los ácidos biliares son transportados fuera de los hepatocitos a través de proteínas específicas de transporte de ácidos biliares denominadas como ATP Binding Cassette (ABC). Las dos principales son la bomba ABCB-11 y la ABCB-4 también conocida como MDR3. Estas bombas transportan las sales biliares a los canalículos biliares que convergen progresivamente para formar los conductos biliares, luego drenan en la vesícula biliar e intestino delgado, en la bilis tienen una función emulsionante y luego se reabsorben activamente en el íleon.<sup>(11)</sup>

Posteriormente pasan al sistema porta y vuelven nuevamente a los hepatocitos, ingresando de manera activa, con una recuperación del 90%. Esta circulación enterohepática determina bajos niveles de ácidos en sangre periférica. Los ácidos biliares primarios son aquellos que se producen en el hígado, alcanzan el tracto gastrointestinal sufriendo cambios por un metabolismo bacteriano dando como resultado más de 50 ácidos biliares secundarios diferentes (ácidos biliares terciarios) dentro de los cuales el ácido ursodesoxicólico es el más conocido.

### Factores genéticos

Existe una clara asociación con factores genéticos<sup>(12)</sup>, en los cuales se conoce existe una alteración en la membrana celular de los conductos biliares, los hepatocitos y en los canales de transporte biliar. Se han encontrado mutaciones en los transportadores de fosfolípidos hepáticos ABCB4 o MDR3, ATPB1 y en la bomba de exportación de sales biliares ABCB11.<sup>(13-18)</sup> La bomba de expor-

tación de sales biliares ABCB11 es el principal transportador de la secreción de sales biliares de los hepatocitos a la bilis. Las mutaciones de MDR3 se asocia a los casos más severos de CIE.

### Factores hormonales

Es una enfermedad que aparece generalmente a fines del segundo o en el tercer trimestre donde la producción de estrógenos es máxima.

### Factores ambientales

Personas genéticamente susceptibles en las cuales influyen factores o condiciones geográficas, estacionales, se puede apreciar un mayor número de CIE en invierno. Estas variaciones estacionales se pueden atribuir a factores dietéticos como bajos niveles maternos de zinc, selenio y altos de cobre.

## CLÍNICA

### Prurito

El prurito es el principal síntoma que nos guía en el diagnóstico, generalmente de inicio reciente en paciente embarazada cursando fines del segundo o inicios del tercer trimestre, curando posteriormente al parto, en caso de persistir pensar en otros diagnósticos. Tiene las características de ser fundamentalmente a predominio planta de los pies y palma de las manos, para luego generalizarse, aumenta de intensidad en la noche, calma con temperaturas frías, sin lesiones en piel, solo como consecuencia de rascado puede presentar lesiones lo cual lo diferencia de las dermatitis gravídicas.<sup>(19)</sup>

Se plantea que es producido por una acción directa de los ácidos biliares sobre la

piel, pero no todas las pacientes con ácidos biliares aumentados presentan prurito, ni los valores altos se correlacionan con mayor prurito. Se plantea la liberación de un sustrato del ácido biliar en el torrente sanguíneo, la estimulación de un receptor muscarínico en el sistema nervioso central.<sup>(19,20)</sup>

### Ictericia

La presencia de ictericia es poco frecuente, se puede presentar en un 14 al 25%, en ese caso se desarrolla 1 a 4 semanas después del inicio del prurito.<sup>(21)</sup>

### Otros síntomas maternos

Dolor en hipocondrio derecho, la presencia de náuseas, vómitos, falta de apetito, dificultades para conciliar el sueño. Menos frecuentes son astenia, anorexia, insomnio, adelgazamiento, molestias epigástricas, esteatorrea debido a la alteración en la absorción grasa y coluria<sup>(18,22)</sup> y puede provocar deficiencia de K y un tiempo de tromboplastina parcial prolongado.

### Patologías asociadas

Se ha visto también tasas más altas de diabetes gestacional y preeclampsia asociadas a la CIE.<sup>(23)</sup> También se ha visto una asociación con enfermedades biliares más adelante en la vida, como por ejemplo cálculos biliares, hepatitis C, colangitis, cáncer hepatobiliar, enfermedades hepáticas autoinmunes, tiroides y enfermedad de Crohn.<sup>(24)</sup>

### Diagnósticos diferenciales

Para el diagnóstico de CIE es importante la exclusión de otras patologías colestásicas y

enfermedades hepáticas. Se debe descartar las hepatitis virales, la enfermedad hepática autoinmune, cálculos en vesícula biliar, tumores hepatobiliares, si bien las formas de presentación son diferentes siempre tener presente causas obstétricas donde puede aparecer un aumento de las enzimas hepáticas como por ejemplo preeclampsia, síndrome de HELLP, hígado graso.<sup>(21)</sup>

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS (PARACLÍNICA)

### Función hepática

En la CIE se produce una acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos causando una hepatotoxicidad y la liberación de aminotransferasas (transaminas), de bilirrubina, de gama-glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina. Las transaminasas se elevan en el 60 a 85% de los casos, la fosfatasa alcalina en el 60%, las bilirrubinas se elevan en el 14% y la GGT en el 11%. La fosfatasa alcalina no se considera un marcador para la CIE dado que ya se encuentra elevada por el propio embarazo, por la producción placentaria de isoenzima fosfatasa alcalina.<sup>(25)</sup>

### Ácidos biliares

La mayoría de las guías clínicas consideran la elevación de los ácidos biliares para el diagnóstico de CIE.<sup>(26)</sup> Los ácidos biliares totales están formados por un conjunto de ácidos como el ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, el ácido desoxicólico, el ácido ursodesoxicólico, ácido litocólico e hiodesoxicólico. De estos, los principales son el ácido cólico y el quenodesoxicólico, los restantes se encuentran en cantidades muy pequeñas. En pacientes sanas los niveles del ácido quenodesoxicólico son mayores que el ácido cóli-

co. Pero en las pacientes con CIE el ácido cólico aumenta considerablemente con respecto al ácido quenodesoxicólico, a una proporción de 2-3 a 1.<sup>(27)</sup>

Los ácidos biliares se pueden medir mediante cromatografía líquida: espectroscopia de masas en tándem, lo cual permite informar sobre los diferentes tipos de ácidos biliares. Pero este es un método de mayor costo y con mayor tiempo para obtener los resultados, razón por la cual no sería el más utilizado. El método alternativo es un método enzimático de ácidos biliares basado en placas inmunosorbente (*immunosorbent plate-based*): este es un método más rápido y económico, pero no mide los diferentes tipos de ácidos biliares. Es preciso saber que este método también dosifica los ácidos biliares exógenos como los provenientes de medicamentos, como por ejemplo el ácido ursodesoxicólico.<sup>(28)</sup>

Con respecto al nivel de umbral de los ácidos biliares en la paciente embarazada, existen diferentes opiniones dado por la muy limitada información con respecto a los valores normales. En algunos estudios se han visto diferencias por trimestre aumentando el umbral en el tercer trimestre, así como también sabemos que en ayuno los niveles son menores que en postprandial; por tal razón se debe realizar con la paciente en ayunas. Si se toman como valores de referencia niveles de ácido biliar mayores de 10  $\mu\text{mol/L}$ , existe un 40% de las mujeres asintomáticas con valores mayores a este.

La mayoría de las guías clínicas manejan como diagnóstico valores de ácidos biliares mayores a 10  $\mu\text{mol/L}$  como la *American College the Gastroenterology, Society for Maternal-Fetal Medicine*<sup>(29)</sup>, *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, *European Association for the Study of the Liver*.<sup>(30)</sup>

### Ácidos biliares y su relación con el tratamiento de ácido ursodesoxicólico

En un estudio realizado en el Reino Unido<sup>(31)</sup> en pacientes con diagnóstico de CIE se constataron valores de ácido cólico del 51%, de quenodesoxicólico de 24,9%, desoxicólico de 17,5%, litocólico de 0,5% y de ácido ursodesoxicólico del 0,3%. Para incluir las pacientes en el estudio se consideró la presencia de prurito y valores de ácidos biliares totales mayor a 14  $\mu\text{mol/L}$  y se les inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC). Al iniciar el tratamiento con AUDC se observó valores promedio de ácido cólico de 18,7%, o sea una disminución del 42%; el ácido quenodesoxicólico un 13,2%, disminuyendo un 55%; el desoxicólico un 4,9%, disminuyendo un 45%; el litocólico se mantuvo en valores bajos y lo contrario ocurrió con el ácido ursodesoxicólico que pasó a constituir el 60% del total, aumentando un 96,7%.

Al iniciar el tratamiento de la CIE con AUDC en la medición de ácidos biliares totales se dosifica el AUDC total, o sea el endógeno y el exógeno aportado con la medicación. Las mediciones de ácidos biliares totales se pueden ajustar durante el tratamiento con AUDC para reflejar los valores de los diferentes ácidos biliares. En el caso del ácido cólico se puede multiplicar el total por 0,45, en el caso del ácido quenodesoxicólico se debe multiplicar por 0,57. El inicio del AUDC se acompaña de una disminución significativa del ácido cólico y del quenodesoxicólico (50-60%, aproximadamente), y también se constató que la proporción del descenso se mantiene en la misma relación durante las semanas siguientes, por lo tanto, en el seguimiento un aumento del doble de los ácidos biliares totales estaría significando también un aumento del doble de los mismos (relación 1:1). Los niveles séricos totales de ácido biliar han

demostrado ser igualmente sensibles y específico en el diagnóstico y seguimiento de la colestasis, en comparación con la proporción de los diferentes ácidos biliares.<sup>(32)</sup>

### Otros estudios de valoración

La realización de estudios como la monitorización cardiotocográfica, o *Non Stress Test*, no serían marcadores de mal pronóstico en embarazos con CIE, ni predictor de muerte fetal, así como tampoco estudio de tranquilidad en caso de normalidad. Tampoco existe una insuficiencia placentaria y el Doppler feto placentario no sería útil como estudio de valoración fetal en la CIE.<sup>(2,33-36)</sup>

El consenso general coincide en que las pruebas prenatales de salud fetal no evitan la muerte fetal; igualmente hay una encuesta en Reino Unido donde el 84% de los médicos utilizan las pruebas prenatales como parte del manejo. Aunque sabemos no están asociadas a mejores resultados y si seguramente a intervenciones innecesarias, ofrecen tranquilidad a las pacientes y médicos actuantes.<sup>(37)</sup>

### DIAGNÓSTICO

Con respecto al diagnóstico, la mayoría de las guías o recomendaciones tienen en cuenta el prurito materno con las características ya nombradas, el aumento de los ácidos biliares, el aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas y gamma glutamil transpeptidasa,  $\gamma\text{GT}$ ) y la desaparición de los síntomas y de las alteraciones del laboratorio una vez finalizado el embarazo. Pero no existe consenso en el criterio diagnóstico en cuanto a los valores.<sup>(26)</sup>

La RCOG (*Royal College Obstetricians and Gynaecologist*) y la GWADOH (*Government of*

Western Australia Department of Health) definen CIE como la presencia de prurito gravídico acompañado de una elevación en las enzimas hepáticas (GGT y transaminas) o las concentraciones de ácido biliar que desaparecen luego del parto. La desaparición del prurito se debe de presentar antes de 1 o 2 días y de las enzimas hepáticas entre 10 días a 6 semanas posteriores a la finalización del embarazo. La ROCG aclara que no es necesario el aumento de los ácidos biliares para el diagnóstico.<sup>(30,38)</sup> La *American College of Gastroenterology* (ACG), *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y *The Society of Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) consideran para el diagnóstico la presencia del prurito persistente que se resuelve con la finalización del embarazo y concentraciones de ácido biliar mayores a 10  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>(39-41)</sup> Todas las guías clínicas coinciden que en caso de persistir alteraciones en el laboratorio se debe de reconsiderar el diagnóstico de CIE.

## COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

### Riesgo de prematuridad

La CIE aumenta el riesgo de prematuridad.<sup>(23,42)</sup> Un metaanálisis reciente de Ovadia et al mostró un riesgo de parto pretérmino espontáneo elevado, con un RR: 3,47, así como también un riesgo de parto pretérmino iatrogénico por intervención médica de RR:3,65. En modelos animales se realizaron diferentes estudios donde se demostró la relación de niveles elevados de ácidos biliares y el parto pretérmino, por ejemplo una sola inyección de ácidos biliares en ovejas preñadas desencadenó el parto pretérmino en el 20% y la inyección crónica en el 100%. En muestras de miometrio humano se demostró que los ácidos biliares aumentan la expresión y sensibilidad de los receptores de oxitocina.<sup>(43,44)</sup>

### Síndrome de dificultad respiratoria

Con respecto a los hijos de pacientes con CIE se ha visto tasas más altas de síndrome de distrés respiratorio. Esta es una complicación claramente como consecuencia del aumento de prematuridad espontánea o iatrogénica, como dijimos. Pero en un estudio, Zecca et al. demostraron un aumento de 2,5 veces mayor de síndrome de distrés respiratorio con respecto con los grupos control, constatando también que los ácidos biliares afectan la producción de surfactante por los neumocitos II.<sup>(45)</sup>

### Líquido meconial

Se ha constatado un aumento de líquido amniótico meconial en pacientes con CIE. El pasaje de meconio es secundario a la estimulación vagal del tracto gastrointestinal fetal y relajación del esfínter anal, como consecuencia de un estrés hipóxico. Pero en modelos animales se observó un aumento de la motilidad colónica secundaria a los ácidos biliares y no como consecuencia de hipoxia fetal.<sup>(46)</sup>

### Muerte fetal intrauterina

El riesgo de muerte fetal intrauterina está aumentado, siendo la preocupación más importante para el obstetra. En el 2014, Geenes et al.<sup>(34)</sup> informaron en un estudio de cohorte lo suficientemente grande un riesgo aumentado de OR: 2,58 IC 95% 1,03 a 6,49. Se constató que cuanto mayor es el valor de ácidos biliares mayor es el riesgo de óbito fetal. Los resultados fetales adversos son consecuencia de los niveles de ácidos biliares, estos tienen el efecto de producir arritmias en el corazón fetal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y por último muerte fetal.<sup>(21)</sup>

## ELEMENTOS PRONÓSTICOS

La CIE se asocia con resultados perinatales adversos, es fundamental determinar qué exámenes paraclínicos o marcadores se pueden utilizar para predecir estos malos resultados. Existe un meta-análisis de Ovadia et al.<sup>(42)</sup> donde intentan determinar y cuantificar que concentraciones de ácidos biliares en suero se asocian a parto pretérminos y muerte fetal intrauterina. En este meta-análisis la muerte fetal ocurrió en 45 casos (0,83%) de 4936 pacientes con CIE y en 519 (0,32%) de 163.947 embarazos control, odds ratio OR: 1,46 (IC 0,73 a 2,89). Se pudo observar que en embarazos únicos la muerte fetal se asoció con la concentración máxima de ácidos biliares totales, pero no así con la elevación de alanina aminotransferasa (ALT). En el estudio se analizan los resultados perinatales según los valores de ácido biliar. Realizaron una regresión logística utilizando valores de corte de ácidos biliares en 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140 y más de 150  $\mu\text{mol/L}$  para determinar por encima de que valores aumenta el índice de muerte fetal. Es así que se encontró una prevalencia de muerte fetal de 3 en 2310, un 0,13% IC 95% 0,02 – 0,38 en embarazos con ácidos biliares totales menor de 40  $\mu\text{mol/L}$ , cuatro muertes fetales en 1412, un 0,28% IC 95% 0,08 – 0,72 (Hazard ratio HR: 2,35 IC 95% 0,52-10,50; p:0,26) en embarazos con ácidos biliares entre 40 a 99  $\mu\text{mol/L}$ , 18 muertes fetales en 524, un 3,44% IC 95%: 2,05 – 5,37 (HR: 30,50 IC 95% 8,83-105,30; p<0,0001) de embarazos con CIE y ácidos biliares mayores a 100  $\mu\text{mol/L}$ .

Esto significa que el riesgo de muerte fetal en embarazos únicos complicados con colestasis intrahepática con respecto al grupo control aumenta significativamente cuando las concentraciones de ácidos biliares son de 100  $\mu\text{mol/L}$  o más.

La mayoría de las pacientes con CIE tienen valores de ácidos biliares por debajo de 100  $\mu\text{mol/L}$ , o sea que la gran mayoría presentan un riesgo de muerte fetal similar al de las embarazadas de la población general. Este es un resultado muy importante, sobre todo pensando en cuál puede ser el momento de la interrupción del embarazo, pero siempre que se pueda seguir realizando un seguimiento con dosificación de ácidos biliares hasta el parto.<sup>(42)</sup>

También es fundamental destacar en este estudio que el marcador con mayor valor predictivo de muerte fetal intrauterina es la dosificación de los ácidos biliares. Las asociaciones entre muerte fetal y las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa fueron bajas, así como los valores de bilirrubina tampoco fueron predictivos de muerte fetal.

Se constató un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo en pacientes embarazadas con CIE (OR: 3,47, IC 95%: 3,06 - 3,95), siendo mayor el riesgo cuanto mayores son los valores de ácido biliares, y según el momento de la decisión de interrupción de la gravidez presenta un riesgo aumentado de parto pretérmino iatrogénico (OR: 3,65, IC 95%: 1,94 - 6,85) independientemente de los valores de ácidos biliares, así como un mayor riesgo de líquido amniótico meconial (OR: 2,60, IC 95% 1,62 - 4,16).

## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Existen numerosos estudios para evaluar los medicamentos más adecuado para el tratamiento de la CIE, fundamentalmente se ha valorado la eficacia para disminuir el prurito y las alteraciones bioquímicas. En muy pocos casos se valoraron los resultados perinatales.

### Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

El AUDC es un ácido biliar terciario natural que se forma en el tracto gastrointestinal como resultado del metabolismo bacteriano de los ácidos biliares primarios. Actúa en el intestino disminuyendo la velocidad de absorción del colesterol, y cuando se administra en forma exógena se concentra a nivel de los hepatocitos disminuyendo la síntesis, secreción de colesterol y reabsorción a nivel intestinal. También disminuye el volumen de bilis secretada y aumenta el flujo biliar. El AUDC es un ácido no tóxico hidrófilo que reemplaza el ácido cólico, disminuye los niveles generales de ácidos biliares primarios, normaliza la relación de ácido cólico y desoxicólico. También se ha demostrado que reduce los niveles de ácido biliar en el líquido amniótico y cordón umbilical en el 60%, y produce una desaparición del prurito en el 40%. La mejoría de los síntomas generalmente se observa en una a dos semanas de inicio de la medicación y la disminución de ácidos biliares en sangre dos semanas después.<sup>(47)</sup>

Con respecto a la dosis máxima es de 21 mg/Kg/día generalmente dividido en dosis múltiple (cada 8 horas), a modo de ejemplo una paciente de 72 Kg puede recibir 1500 mg día (500 mg o 2 comprimidos cada 8 horas).

Existen varios estudios donde se demostró que el uso de AUDC mejora significativamente el prurito, los niveles séricos de ácidos biliares y enzimas hepáticas, pero en ninguno se demostró una reducción de resultados perinatales adversos.<sup>(48-52)</sup>

En 2019, en el estudio multicéntrico aleatorizado realizado en el Reino Unido por Chappell et al., llamado PITCHES, no se demostró una reducción significativa de muerte perinatal, ni de parto prematuro o del ingreso a la unidad neonatal. La reducción de prurito fue mayor en el grupo de AUDC con

respecto al placebo, la reducción de ácidos biliares y alanina transaminasa se redujeron en ambos grupos.<sup>(53)</sup>

### Otros fármacos como alternativa

#### Colestiramina

La colestiramina es una resina polimérica con capacidad para fijar los ácidos biliares. Se asocia con ácidos biliares en el intestino para formar complejos insolubles que se excretan en las heces. Se inhibe la recaptación de los ácidos biliares de la circulación enterohepática. Se puede utilizar para tratamiento del prurito secundario a la colestasis, pero su mayor uso es para el tratamiento de hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia. La dosis es de 4 gramos en 3 a 4 veces por día. Se ha visto que disminuye los síntomas de prurito, sin demostrarse la disminución en los valores de ácidos biliares. La colestiramina es una alternativa terapéutica para mejorar los síntomas de la colestasis, y se puede asociar al AUDC.<sup>(54)</sup>

#### Rifampicina

Es un derivado semisintético, antibiótico del grupo de los macrólidos, inhibe la producción de ARN bacteriano y se utiliza en gran medida en el tratamiento de la tuberculosis. La rifampicina inhibe la recaptación de ácidos biliares por los hepatocitos y mejora la desintoxicación de los ácidos biliares, aumentando la eficacia de los AUDC. Se ha visto en pacientes con cirrosis biliar primaria disminuye el prurito, las enzimas hepáticas y los ácidos biliares totales.<sup>(55,56)</sup>

#### S-adenosil L-metionina

La s-adenosil metionina (SAME) es un co-sustrato común que interviene en la transferencia de grupos metilo. Se utiliza fundamental-

mente para tratamiento de osteoartritis, depresión y algunas patologías hepáticas como cirrosis. La dosis es de 400 mg en 3 tomas al día y luego de unas semanas se reduce a 200 mg día. Se ha visto que el uso de S-adenosil L-metionina mejora los síntomas de prurito, pero no disminuye los valores de ácidos biliares, ni de enzimas hepáticas.<sup>(57)</sup>

#### Dexametasona

Es un fármaco evaluado para el tratamiento de la CIE, pero los estudios no han demostrado que sea útil para mejorar los síntomas, ni mejorar los niveles de ácidos biliares.

#### Vitamina K

Algunas pautas o guías recomiendan el uso profiláctico de Vitamina K a dosis de 10 mg día para prevenir la hemorragia puerperal, sobre todo si el tiempo de protrombina esta prolongado, pero no existe evidencia demostrada para el uso de la vitamina K. Un estudio reciente retrospectivo, donde se analizó el riesgo de hemorragia postparto, no encontró diferencias en las pacientes con colestasis *versus* población general.<sup>(58,26)</sup>

#### Otros medicamentos

Otros fármacos como los antihistamínicos de uso oral o tópico son seguros y relativamente eficaces para mejorar el prurito, lo mismo otras lociones de uso tópico como maleato de pirilamina, mentol, pero en ninguno de estos tratamientos mejoran la función hepática, ni los niveles de ácidos biliares.

#### Comparativa de las diferentes opciones terapéuticas

Cuando comparamos el efecto para mejorar el prurito del AUDC con respecto a S-adenosilmetionina o a la colestiramina o la dexa-

metasona vemos que el uso de AUDC es más efectivo. Las pacientes tratadas con AUDC y colestiramina presentaron un aumento en náuseas, vómitos y diarrea.<sup>(57,49,25,59)</sup>

#### FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

Con respecto a cuál es el momento de interrupción de la gravidez sigue siendo un tema sin consenso. En el estudio de Puljic et al.<sup>(60)</sup> donde se registraron 5545 embarazadas con CIE *versus* grupo control, se analizó el riesgo de muerte fetal por semana de gestación, concluyeron que la semana óptima del nacimiento para prevenir la muerte fetal o neonatal en embarazo únicos con CIE son las 36 semanas.<sup>(60,61)</sup> Pero en dicho estudio no se tuvo en cuenta la gravedad de la enfermedad, los valores de ácido biliar u otros marcadores bioquímicos, los tratamientos realizados, así como tampoco la morbilidad secundaria a la prematuridad. Posteriormente en 2019 se publica el estudio de Ovadia et al.<sup>(42)</sup> donde se tienen en cuenta los valores de ácidos biliares y se determina como principal riesgo de muerte fetal intrauterina las concentraciones iguales o mayores a 100  $\mu\text{mol/L}$ . En dicho estudio no se encontró un aumento en la muerte fetal en comparación con la población control en aquellas pacientes con CIE y ácido biliar menores a 100  $\mu\text{mol/L}$  antes de las 39 semanas de gestación, pero se desconoce si la interrupción del embarazo en forma prematura de este grupo (25,3%) podía haber contribuido a la prevención de la muerte fetal posteriormente.

Otra revisión sistemática de Henderson et al. en base a 16 estudios concluyó que la evidencia era insuficiente para respaldar la interrupción precoz del embarazo con CIE.<sup>(62)</sup>

Según las recomendaciones o guías que realizan los colegios de ginecología y obste-

tricia más importantes. La *American College of Gastroenterology* (ACG) recomienda la interrupción a las 37 semanas de embarazo.<sup>(63)</sup>

La RCOG recomienda la interrupción de la gravidez a las 37 semanas sobre todo en aquellos casos con alteraciones bioquímicas severas.<sup>(64)</sup>

La *South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice* (SAMNCP) recomienda la interrupción a las 38 semanas en caso de enfermedad grave o plantear antes la interrupción si los valores de ácidos biliares son igual o mayores a 100  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>(65)</sup>

La *Government of Western Australia Department of Health* (GWADOH) recomienda la interrupción de la gravidez entre las 37 a 38 semanas, en caso de compromiso materno o fetal se interrumpa antes.<sup>(66)</sup>

La ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecology*) no presenta una recomendación basado en estudios, sino basado en opinión de expertos y establecen la interrupción entre las 36 a 37 semanas.<sup>(67)</sup>

La *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) recomienda la interrupción entre las 37 a 38 semanas, solo con maduración pulmonar fetal realizada.<sup>(68)</sup>

La *European Association for Study of the Liver* (EASL) recomienda la interrupción entre las 36 a 38 semanas pero declara no ser basada en la evidencia.<sup>(69)</sup>

Dada la información disponible hasta el momento actual podemos decir que los últimos resultados nos sugieren en los embarazos únicos con CIE y valores de ácidos biliares menores 100  $\mu\text{mol/L}$  no sería necesaria la interrupción antes de las 38 semanas dado que no aumentaría el riesgo de muerte fetal intrauterina. Las principales guías clínicas recomiendan la interrupción entre las 36 a 38 semanas, pero la mayoría es en base a opinión de expertos. Pensamos que en caso

de no tener la posibilidad de realizar ácidos biliares para diagnóstico y seguimiento de la colestasis intrahepática lo más recomendable es seguir las pautas de las guías clínicas.

Serían necesarios nuevos estudios aleatorizados para definir el momento adecuado de la interrupción.

## DISCUSIÓN

El manejo de la colestasis en el embarazo se debe de realizar con un seguimiento de los ácidos biliares, tal como lo marcan las diferentes publicaciones desde hace más de 20 años. A pesar de esto, en muchos lugares de nuestro país sigue siendo difícil, complicado y de alto costo poder realizarlo. Sería una muy buena práctica para poder mejorar el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento y para poder definir con más exactitud cuál sería el mejor momento de la interrupción realizar la dosificación de ácidos biliares: seguramente esto podría disminuir el número de nacimientos prematuros por indicación médica. *La dosificación de los ácidos biliares debería de formar parte de las prestaciones que los diferentes centros de salud brinden a sus pacientes.*

## CONCLUSIONES

La colestasis intrahepática del embarazo sigue siendo una patología de preocupación para el ginecólogo principalmente por su morbimortalidad fetal. Los elementos principales para el diagnóstico es la presencia de prurito palmo-plantar, el aumento de los ácidos biliares y de las enzimas hepáticas, desapareciendo estos síntomas clínicos y estas alteraciones paraclínicas una vez finalizado el embarazo. El elemento pronóstico más importante son los niveles de ácidos biliares,

valores mayores de 100  $\mu\text{mol/L}$  indican severidad y un aumento en los índices de muerte fetal intrauterina. *El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento de elección dado que mejora el prurito, disminuye los niveles séricos de ácidos biliares y de enzimas hepáticas, pero no se ha demostrado que mejore los resultados perinatales.* El momento de la finalización es controvertido, pero en caso de realizar un seguimiento de ácidos biliares se podría llegar a las 38 semanas, en caso contrario (si bien no está definido) se recomendaría entre las 36 a 38 semanas. Estas dudas terapéuticas son las que nos permiten decir que es importante seguir investigando y realizar nuevos estudios para poder contestar estas interrogantes.

## Bibliografía

- 1- Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120-33.
- 2- Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015 Jan. Mar;29(1):41-50.
- 3- Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol.* 2006;5: 202-205.
- 4- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 2049–2066.
- 5- Friedlaender P, Osler M. Icterus and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;97: 894–900.
- 6- Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol.* 2006;26: 527–532.
- 7- Monte MJ, Marin JGG, Antelo A, Vazquez Tato L. Bileacids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 804–816.
- 8- Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy associated liver disorders. *Dig Dis Sci.* 2008;53: 2334-2358.
- 9- Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57: 47-52.
- 10- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010;375: 594-605.
- 11- Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol.* 2013;3: 1035-1078.
- 12- Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003;52: 1025–1029
- 13- Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, Baldelli E, Facchinetti F, Neri I, et al. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis.* 2013;45: 226–232
- 14- Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23: 1649–1653.
- 15- Lang T, Haberl M, Jung D, Drescher A, Schlagenhauer R, Keil A, et al. Genetic variability, haplotype structures, and ethnic diversity of hepatic transporters MDR3 (ABCB4) and bile salt export pump (ABCB11) *Drug Metab Dispos.* 2006;34:1582–1599
- 16- Soroka CJ, Boyer JL. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol Aspects Med.* 2014;37: 3–14.
- 17- Invernizzi P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a further important step in dissecting its genetic architecture. *Dig Liver Dis.* 2013;45: 266–267.
- 18- Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35: 182–193.
- 19- Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology;* 1977;73(5):1125-1130.
- 20- Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Jun; 30 (2):93-8.
- 21- Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7134-41.
- 22- Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22: 100–103.
- 23- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120: 717–723.
- 24- Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and hepatobiliary disease. *Hepatology* 2013;58(4):1385-91.
- 25- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of

- ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; Sep 129(3): 894-91.
- 26- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol*. 2018;231: 180-187.
- 27- Ye L, Liu S, Wang M, et al. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of bile acid profiles in serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2007; 860:10-17.
- 28- Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud Ch. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Systematic Review*. Version published: 05 July 2019.
- 29- Intrahepatic cholestasis of pregnancy explained. 2011. Available at: [www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-ofpregnancy](http://www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-ofpregnancy). Accessed July 30, 2019.
- 30- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis*. 2011. Available at: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_43.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf). Access September 10, 2017.
- 31- Manna LB, Ovadia C, Lovgren-Sandblom A, Chambers J, Begum S, Seed P, Walker I, Chappell LC, Marshall HU, Williamson C. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. BJOG*. 2019 Dec; 126(13): 1633-1640.
- 32- Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Bile acid ratio in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2009;26: 291-294.
- 33- Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95: 1137-1143.
- 34- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case control study. *Hepatology* 2014;59(4): 1482-91.
- 35- Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM, Sudden fetal death intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 2): 528-31.
- 36- Leatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1984; 22(22):91-4.
- 37- Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114: 99-103.
- 38- Government of Western Australia Department of Health. *Cholestasis in Pregnancy*. April 2016.
- 39- Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine. *Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. 2011. Accessed September 10, 2017. <https://www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>.
- 40- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(2): 176-94.
- 41- South Australia Maternal y Neonatal Community of Practice. *Obstetric Cholestasis*. April 2016.
- 42- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio Ch, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019; 393:899-909.
- 43- Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65:581-582.
- 44- Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:577-582.
- 45- Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2006;117: 1669-1672.
- 46- Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986; 65:23-26.
- 47- Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143: 1492-1501.
- 48- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 1992;15: 1043-1047.
- 49- Gurung V, Stokes M, Middleton P, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24; 2013 (6): CD000493.
- 50- Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014; 36: 632-641. 53.

- 51- Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J.. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Med (Baltimore)*. 2016. Oct; 95(40): e4949.
- 52- Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Mar;289(3):541-7.
- 53- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2019;394: 849–860.
- 54- Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: Implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2011; 29:58–61.
- 55- Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;50:436–439.
- 56- Liu J, Murray AM, Mankus EB, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132: 678–681.
- 57- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, Ghidini A. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*. 2004 Jan;111(1):17-21.
- 58- Furrer R, Winter K, Schaffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C, Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128(5): 1084-52.
- 59- Zhang L, Liu XH, Qi HB, Li Z, Fu XD, Chen L, Shao Y. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Oct;19(19):3770-6.
- 60- Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, Lacoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: e1–5.
- 61- Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 2254–58.
- 62- Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 189–96.
- 63- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(2): 176-94.
- 64- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis*. 2011; Available at: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_43.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf). Accessed September 10,2017.
- 65- South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice. *Clinical Guideline. Obstetric Cholestasis*. April 2016.
- 66- Government of Westn Australia Departamento f Health. *Clinical Guideline. Cholestasis in Pregnancy*. April 2016.
- 67- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG committee opinion no.561: nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121(4).
- 68- Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine. *Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. 2001. Accssed September 10, 2017. <https://www.smfm.org/publication/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>.
- 69- European Association for Study of the Liver. *EASL Clinical, Practice guidelines management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol* 2009; 51:237.67.

# Taquicardia fetal supraventricular y tratamiento fetal intrauterino.

## Reporte de un caso clínico

Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.  
Clínica Ginecotológica C, Prof. Dr. Claudio Sosa

Ivana Pertuso<sup>1</sup>, Gabriela Souto<sup>1</sup>, Rosina Pisón<sup>2</sup>, Nicolás Martino<sup>3</sup>,  
Guillermo Pose<sup>4</sup>, Claudio Sosa<sup>5</sup>

### Resumen

**Objetivo:** reporte de caso clínico sobre taquicardia fetal supraventricular y tratamiento fetal intrauterino.

Paciente de 18 años, ingresa al Centro Hospitalario Pereira Rossell cursando 30 semanas de edad gestacional; enviada por resultado de ecografía realizada a las 25 semanas que informa taquicardia fetal de 217 cpm. Durante la internación se realiza valoración ecográfica y ecocardiograma fetal que informa taquicardia del tipo conducción 1:1 acompañado de derrame pericárdico, por lo que se realiza diagnóstico de taquicardia fetal supraventricular con elementos de insuficiencia cardiaca.

Se realiza tratamiento fetal intrauterino mediante digitalización materna. Luego de 72 horas sin respuesta de la frecuencia cardíaca fetal se adiciona flecainida; lográndose una frecuencia cardíaca fetal en rango de normalidad. Se realiza seguimiento clínico y paraclínico materno fetal. Se logra mantener frecuencia cardíaca fetal en rangos de normalidad con remisión de signos de insuficiencia cardiaca; lo que permite continuar embarazo hasta el término. Al nacimiento recién nacido vigoroso, maduro, con ritmo cardíaco de 160 cpm sin elementos de falla cardiaca.

**Conclusiones:** las taquicardias fetales supraventriculares se pueden controlar con tratamiento farmacológico materno intraútero, utilizando drogas con buen pasaje transplacentario; generando buenos resultados perinatales; sin afectar la salud materna, pudiendo mantener una conducta expectante y vigilante hasta el término del embarazo.

1. Residente Clínica Ginecotológica C
2. Asistente Clínica Ginecotológica C
3. Prof. Adjunto Clínica Ginecotológica C.
4. Prof. Adjunto Neonatología Centro Hospitalario Pereira Rossell
5. Profesor Director Clínica Ginecotológica C

Correspondencia: ivannapertuso@gmail.com

Recibido: 26/8/20. Aceptado: 1/12/20

**Palabras clave:** arritmia fetal, taquicardia supraventricular, digoxina, flecainida, ecocardiograma.

## Abstract

**Objective:** report of a clinical case on fetal supraventricular tachycardia and fetal intrauterine treatment

Patient, 18 years old, admitted to Pereira Rossell Hospital Center at 30 weeks gestational age; sent by ultrasound result performed at 25 weeks reporting 217 cpm fetal tachycardia. During hospitalization, an ultrasound evaluation and a fetal echocardiogram were carried out, reporting 1:1 conduction tachycardia accompanied by pericardial effusion, making a diagnosis of Fetal Supraventricular Tachycardia with elements of heart failure.

Intrauterine fetal treatment is performed by maternal digitization. After 72 hours without response to the fetal heart rate, Flecainida is added; achieving control. Clinic and paraclinic follow-up is performed in the patient and the fetus. It is possible to maintain fetal heart rate in normal ranges with remission of signs of heart failure; allowing pregnancy to continue until term. At vigorous, mature newborn with a heart rate of 160 cpm without elements of heart failure.

**Conclusions:** fetal supraventricular tachycardias can be controlled with maternal intrauterine pharmacological treatment, using drugs with good transplacental transport; generating good perinatal results; without affecting maternal health, being able to maintain an expectant and vigilant behavior until the end of the pregnancy

**Key Words:** fetal arrhythmia, supraventricular tachycardia, digoxin, flecainide, echocardiogram.

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías del ritmo cardíaco fetal se presentan en alrededor de 2% de todas las gestantes.<sup>(9)</sup> Sin embargo, se caracterizan por ser esporádicas y transitorias en su mayoría, y sin ningún efecto adverso. Un escaso número de éstas desencadenan taquiarritmia sostenida; que pueden poner en riesgo la salud del feto.<sup>(4)</sup> Las taquiarritmias se presentan en un 0,5% de todas las embarazadas, siendo la más frecuente la taquicardia supraventricular, en un 70-90% de los casos. La edad gestacional más frecuente al diagnóstico varía entre 28 a 32 semanas. Los factores de mayor relevancia para el pronóstico son la presencia de hidrops y las anomalías estructurales cardíacas asociadas. El hidrops fetal se relaciona con mayor compromiso hemodinámico, así como con menor efectividad de los tratamientos y mayor mortalidad.<sup>(5)</sup>

## OBJETIVOS

Reporte de caso clínico sobre taquicardia fetal supraventricular y tratamiento fetal intrauterino.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo en base a un caso clínico de paciente del Hospital Pereira Rossell Clínica Ginecotocológica C.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 18 años, consumidora ocasional de marihuana, con una gestación previa, un aborto espontáneo precoz, cursando 30 semanas de edad gestacional, embarazo mal controlado.

Ecografía estructural a las 22 semanas

**Figuras 1 y 2.**  
Ecocardiograma fetal con elementos de  
descompensación cardíaca.



**Figura 3.**  
Ecocardiograma fetal sin elementos de  
descompensación cardíaca.



llo y arco aórtico normal. Leve derrame pericárdico. Sin alteraciones estructurales.

Se realiza diagnóstico de taquicardia fetal supraventricular con elementos de insuficiencia cardíaca (Figura 1 y 2). Dado la presencia de elementos de insuficiencia cardíaca, se decide realizar tratamiento intrauterino mediante digitalización materna. Ingresa a Cuidados Moderados para iniciar tratamiento y monitorización materna cardíaca continua. Se comienza con digoxina 0,25 mg/día, controlando digoxinemia materna dado su estrecho rango terapéutico (figura 4).

Se realiza controles clínicos y paraclínicos, maternos y fetales en forma seriada. Dentro de los controles clínicos se evalúa la frecuencia cardíaca materna y fetal; y de los paraclínicos digoxinemia materna (figura 5), ecocardiograma fetal. En las primeras 48 hs no se evidencia disminución en el rango de la frecuencia cardíaca fetal por lo que se decide adicionar flecainida 100 mg cada 12 horas vía oral, con lo que se logra control de la frecuencia cardíaca fetal, sin elementos de descompensación cardíaca (figura 3).

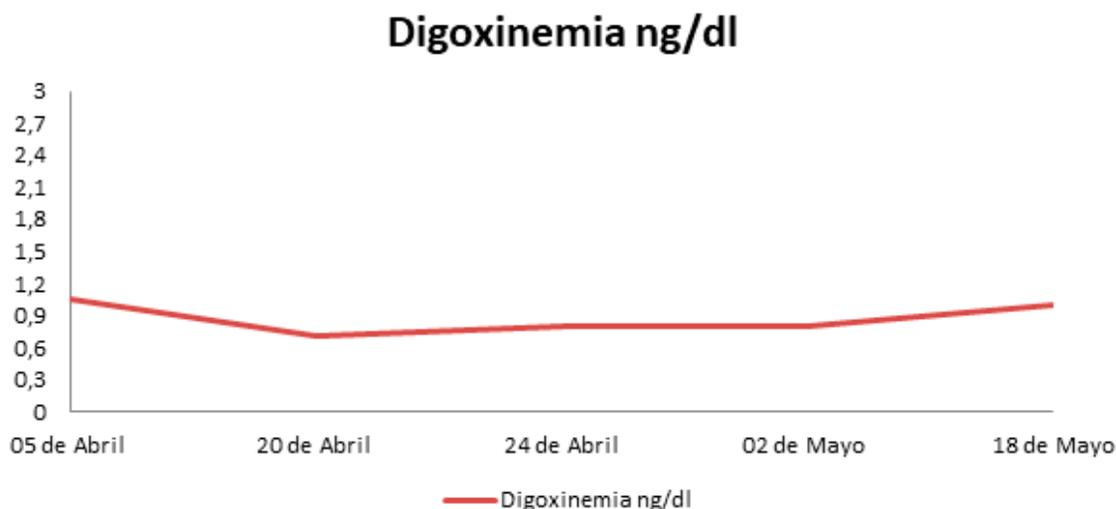
Dado la buena evolución, se decide mantener conducta expectante y vigilante hasta el término del embarazo con control de forma ambulatoria en Policlínica de Alto Riesgo Obstétrico.

Ingresa cursando 39 semanas de edad gestacional en trabajo de parto espontáneo en periodo dilatante rápido, realizándose cesarea de urgencia con diagnóstico de sospecha de hipoxia fetal. Recién nacido de término, sano; con una frecuencia cardíaca dentro de rangos de la normalidad, con gasometría normal y sin elementos clínicos de insuficiencia cardíaca.

## DISCUSIÓN

Las arritmias fetales se definen como cualquier alteración del ritmo cardíaco inferior a

**Figura 4.**  
Digoxinemia materna.



100 lpm o superior a 160 lpm. Se detectan en el 2% de las gestaciones, siendo en algunos casos transitorias y pasando desapercibidas en el periodo prenatal. Aunque las arritmias fetales son en su mayoría benignas, se estima que en un 10–12% de las arritmias se produce un cuadro de hidrops no inmune; que podría comprometer la salud fetal.<sup>(5)</sup>

Existen diferentes tipos de arritmias fetales pudiendo distinguir las extrasístoles, las bradicardias y las taquicardias.

La taquicardia fetal se define como una frecuencia cardiaca mayor a 180–200 lpm. La taquiarritmia más frecuente es la taquicardia supraventricular, representando entre el 64–80%. Se define como una frecuencia cardiaca fetal entre 200–300 lpm rítmica, es decir, con una conducción AV 1:1. Se produce en un 90% por fenómenos de reentrada y en un 10% el responsable es un foco de estimulación ectópica auricular. Puede aparecer de forma continua o episódica, dando lugar a casos en los que no existe compromiso hemodinámico, y a otros en los que produce una disfunción ventricular e hidrops fetal.<sup>(4)</sup>

El manejo de las taquicardias supraventriculares debe llevarse a cabo por medio de un equipo multidisciplinario y el mismo depende de la condición fetal y la edad gestacional.

Se pueden distinguir tres opciones en cuanto al manejo de la misma: conducta expectante, finalización de la gestación y terapia fetal intraútero; a través de la administración materna de las drogas (con pasaje trasplacentario) o bien a través de la administración directa en el feto.<sup>(4)</sup>

En las taquicardia supraventricular intermitentes no complicadas, es decir sin hidrops fetal puede considerarse la conducta expectante con control ecográfico fetal. En las formas permanentes, debido a que es imposible evaluar el riesgo de paso secundario a la anasarca, está justificado un tratamiento a través de la madre, es decir terapia transplacentaria.<sup>(1)</sup>

La digoxina es el tratamiento de primera elección, con un índice de recuperación del ritmo sinusal en las taquicardias supraventriculares sin hidrops de casi un 60%. Cabe

destacar que se debe realizar una estrecha vigilancia de la digoxinemia materna para evitar la toxicidad.<sup>(4)</sup>

Si no existe una correcta respuesta a la digoxina se debe considerar la adición o la sustitución de otros fármacos como la flecaínida, sotalol o amiodarona, aumentando el índice de recuperación a ritmo sinusal al 80-90%.<sup>(4)</sup>

La taquicardias supraventriculares que se asocian a una anasarca son más difíciles de controlar, siendo la flecaínida el tratamiento de primera elección, pudiendo considerarse la adición de este fármaco a la digoxina o su sustitución. Si este tratamiento fracasa algunos autores han recomendado la administración directa al feto (mediante cordocentesis o intraperitoneal en caso de ascitis).<sup>(3)</sup>

Por último, en aquellas pacientes que presentan taquicardia supraventricular con hidrops fetal que son refractarias al tratamiento se plantea la interrupción de la gestación.

A pesar del tratamiento el índice de mortalidad perinatal ronda el 20%.

## CONCLUSIONES

Analizamos el caso clínico de una paciente de 18 años que ingresa cursando 30 semanas de edad gestacional, con diagnóstico de taquicardia supraventricular, del tipo conducción 1:1 acompañada de derrame pericárdico, por lo que se decide realizar tratamiento farmacológico transplacentario. Se obtiene buena respuesta fetal por lo que se toma conducta expectante y vigilante; dejando evolucionar al término del embarazo con excelente resultado perinatal.

Por lo tanto, podemos concluir que las taquicardias fetales supraventriculares en los casos que requieren tratamiento dado repercusión hemodinámica fetal; se puede realizar mediante administración materna de fármacos con dicho objetivo sin afectación de la salud materna pudiendo prolongar el embarazo hasta el término y revertir la afectación cardiovascular fetal.

## Bibliografía

1. EMC Ginecología Vol 46 Issue 3 2010 ages 1-9
2. Jaeggi E, Nii M. Fetal brady and tachyarrhythmias: New and accepted diagnostic and treatment methods. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2005; 10: 504-514.
3. Maheshwari S, Copel JA, Kleinman CS. Treatment of fetal arrhythmias. En: Kurjak A, Chervenak FA. *Textbook of Perinatal Medicine: Informa*; 2006. p. 1166-1176. 5. Kleinman CS. Fetal cardiac therapy. En: Evans MI, Johnson MP, Yaron Y, Drugan A. *Prenatal Diagnosis*, Mc Graw; 2006. p. 671-682.
4. *Prenatal diagnosis and treatment*. P. Sánchez-Tejedor, M. Domínguez-Rodríguez, S. Soldevilla, F. Delgado, A.R. Martín-Gutiérrez *Ginecología y Obstetricia*, Hospital de Jerez del SAS, Jerez De La Frontera, Cádiz, España marzo 2010.
5. Revisión Fetal tachyarrhythmia. Juan F. Jaramillo. Unidad de ultrasonido, instituto de la mujer, clínica las américas, medellín, colombia. SONOFETAL, medellín, colombia. 2009 [http://www.Scielo.Org.Co/scielo.Php?Script=sci\\_arttext&pid=](http://www.Scielo.Org.Co/scielo.Php?Script=sci_arttext&pid=)
6. Complex Fetal Care: Importance of Fetal Arrhythmias to the Neonatologist and Pediatrician Annette Wacker-Gussmann, Ronald T. Wakai and Janette F. Strasburger *NeoReviews* 2016;17:e568 DOI: 10.1542/neo.17-10-e568
7. Edgar Jaeggi, MD, FRCP\*, Annika Öhman, MD (2016). Fetal and Neonatal Arrhythmias. Labatt Family Heart Centre, Hospital for Sick Children, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, Ontario M5G 1X8, Canada: *NeoReview*
8. Cloherty (2018). *Manual de Neonatología Cloherty*. 8th ed. pp.540-542.
9. Nodarse Rodríguez, A., Román Rubio, P., Peña Abreu, R. and Pérez Torga, E. (2014). Manejo terapéutico de algunas arritmias fetales. [online] *Scielo.sld.cu*. Available at: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2014000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200005) [Accessed 13 Feb. 2019].

# Primette

Ulipristal acetato 5 mg

La opción efectiva  
para el tratamiento  
a largo plazo de  
miomas uterinos

vía oral



Indicado para el tratamiento  
preoperatorio y tratamiento  
intermitente repetido de los síntomas  
moderados y graves de los miomas uterinos

# Lesión intraepitelial escamosa de alto grado de cuello uterino en el embarazo.

## Revisión del tema, a propósito de un caso clínico

Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.  
Clínica Ginecotocológica C, Prof. Dr. Claudio Sosa

Valeria Blengio<sup>1</sup>, Ivana Pertuso<sup>2</sup>, Fabián Rodríguez<sup>3</sup>

### Resumen

Presentamos el caso clínico de una paciente de 36 años de edad, con antecedentes personales de tabaquismo intenso y mal control ginecológico destacando la ausencia de estudio integral de cuello uterino previo, en la que se diagnostica una lesión intraepitelial escamosa de alto grado durante el primer trimestre del embarazo. Se indica controles con colposcopia cada tres meses durante la gestación y se finaliza el embarazo mediante parto vaginal espontáneo a las 39 semanas de amenorrea. Se realiza seguimiento en el puerperio con citología y colposcopia que demuestran remisión de la lesión. A propósito de este caso clínico realizamos una

puesta al día del manejo de las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino durante el embarazo. Consideramos que esta revisión es importante para el ginecólogo clínico ya que muchas veces existen discrepancias en cuanto al diagnóstico, modalidades de seguimiento y posibles tratamientos de las lesiones preinvasoras de cuello uterino en la mujer embarazada.

**Palabras claves:** mujer, lesión escamosa intraepitelial, lesión preinvasora cervical, cáncer cervical, embarazo.

### Abstract

A clinical case of a 36-year-old patient, an intense tobacco smoker with poor gynecological control highlighting the previous absence of cervical screening, in which a high-grade intraepithelial squamous lesion was detected during first trimester of pregnancy. During pregnancy colposcopy was performed every three

1. Residente Clínica Ginecotocológica C.
2. Residente Clínica Ginecotocológica C.
3. Prof. Agdo. Clínica Ginecotocológica C.

Contacto: [valeriablengio@gmail.com](mailto:valeriablengio@gmail.com)

Recibido: 6/8/20 Aceptado: 18/11/20

months, with a spontaneous vaginal delivery at 39 weeks of amenorrhea. Puerperium with cytology and colposcopy follow-up was performed that demonstrate remission of the lesion. Regarding this clinical case, we carried out an update on the management of intraepithelial squamous lesions of the cervix during pregnancy. We consider this review important for the clinical gynecologist since often there are discrepancies regarding the diagnosis, follow-up modalities and possible treatments for preinvasive cervical lesions in pregnant women.

**Key words:** squamous intraepithelial injury, preinvasive cervical injury, cervical cancer, pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

En Uruguay ocurren 330 nuevos casos por año de cáncer de cuello uterino y 120 muertes anuales, siendo la cobertura de la colposcopia oncológica con tinción de Papanicolaou (PAP) del 44%.<sup>(2,3)</sup>

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte evitables en la mujer, y su ocurrencia está directamente relacionada a la falta de realización de tamizaje y a la infección con el virus del papiloma humano (VPH).<sup>(1)</sup>

Parecería existir consenso en que el embarazo no sería un factor de riesgo para el desarrollo de SIL porque su incidencia es similar a la de las mujeres no embarazadas de su mismo grupo social y etario, y no hay datos que indiquen que la SIL progresa más rápidamente a lesiones de mayor grado o al cáncer invasor en la mujer embarazada que en la no embarazada.<sup>(1,4-7)</sup> La prevalencia de VPH en el tracto genital inferior en las mujeres embarazadas es del 20 a 30%, y alrededor de 86% de las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) que se identifican durante la

gestación corresponden a SIL de bajo grado (L-SIL), el 14% restante son SIL de alto grado (H-SIL), y el carcinoma invasor es del 1-10 cada 10.000 embarazos.<sup>(1-4)</sup>

El diagnóstico de una SIL durante el embarazo supone muchas controversias al ginecólogo clínico, porque es discutible la validez del diagnóstico, la manera de seguimiento y el posible tratamiento. La revisión de la literatura que hemos realizado propone poner al día este tema y de esta manera ayudar al ginecólogo clínico a posicionarse ante estas pacientes, conociendo también los motivos de las principales incertidumbres que existen.

## CASO CLÍNICO

El caso clínico que vamos a presentar se trata de una paciente de 36 años de edad con antecedente personal de tabaquismo intenso. Los antecedentes obstétricos eran de 7 gestaciones de las cuales 6 fueron partos vaginales de término con pesos de los recién nacidos normales, sin patologías y con buena evolución neonatal, el restante embarazo había sido un aborto espontáneo precoz.

Antecedentes ginecológicos de menarca a los 13 años y ciclos regulares con tipo menstrual habitual 5/30. No utilizaba métodos anticonceptivos y nunca se había realizado PAP previamente.

Durante el primer trimestre del embarazo se solicita PAP que informa H-SIL, por lo que se realiza colposcopia que informa área de epitelio anómalo que ocupa los cuatro cuadrantes donde se realiza biopsia. La anatomía patológica informa H-SIL (NIC 2 - NIC 3), con P16 positivo.

Dado el diagnóstico y la ausencia de controles sanitarios adecuados anteriores se mantuvieron varias conversaciones infor-

mativas explicando la importancia de un correcto seguimiento de su embarazo y de su patología cervical, quedándonos con los datos filiatorios de la paciente y haciendo un seguimiento personalizado. La paciente comprendió esta situación y su condición, concurriendo espontáneamente a todos los controles solicitados en forma oportuna, por lo que se pudo mantener una conducta expectante con seguimiento en policlínica de alto riesgo obstétrico con colposcopia cada 3 meses la cual no mostró cambios con respecto a la lesión inicial. Desde el punto de vista obstétrico no hubo complicaciones, finalizando la gestación al término mediante parto vaginal de inicio espontáneo, obteniéndose un recién nacido sano, vigoroso, sin complicaciones y buena evolución neonatal. La evolución puerperal aconteció dentro de parámetros normales otorgándose el alta a domicilio con control en policlínica de forma ambulatoria.

A los 3 meses del puerperio, una vez involucrados los cambios fisiológicos gravídicos, se realiza PAP con resultado negativo para malignidad y lesiones preinvasoras, y colposcopia con resultado normal, realizándose biopsia con anatomía patológica que informa epitelio escamoso pavimentoso normal, permeado por polimorfonucleares, sin evidencia de lesión intraepitelial escamosa.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de cuello uterino es el cáncer más frecuentemente asociado al embarazo, determinando una situación clínica sumamente preocupante, con un pronóstico muchas veces ominoso en mujeres jóvenes con hijos recién nacidos a su cargo. Se estima que su incidencia en el embarazo es de

0.01–0.1%, mientras que la de las lesiones escamosas intraepiteliales es de 1–5%, similar a las mujeres no embarazadas.<sup>(1,4–8)</sup> Este dato no debe llamar la atención, ya que existe consenso en el concepto de que durante el embarazo las SIL no aumentan en frecuencia ni en riesgo de progresión a estadios más graves en comparación con las mujeres no embarazadas.<sup>(1,4,6)</sup>

El diagnóstico de SIL en el embarazo supone al ginecólogo clínico muchas incertidumbres, respecto a la validez del diagnóstico realizado, el seguimiento durante el embarazo y los posibles tratamientos, ya que, aunque existe consenso sobre el manejo de las SIL en mujeres no embarazadas<sup>(3,6,8)</sup>, no es tan así en el embarazo.<sup>(1,4–8)</sup> El motivo de ello es multicausal pero uno de los hechos a destacar es que los exámenes citológicos e histológicos del cuello uterino durante el embarazo son más complejos de interpretar, porque en él suceden cambios hormonales con traducción a nivel citológico e histológico que dificultan la interpretación diagnóstica.<sup>(6,9)</sup>

Los estudios realizados de PAP anormales durante el embarazo reportan los siguientes hallazgos citológicos: abundancia de células deciduales degeneradas que pueden simular una H-SIL ya que morfológicamente solo se diferencian por el mayor tamaño celular. El citotrofoblasto también puede confundirse con H-SIL ya que se distingue tan sólo de ellas por la presencia de un nucleolo prominente, las células del sinciotrofoblasto pueden confundirse con el VPH, la metaplasia inmadura es un hallazgo habitual durante el embarazo que también puede tener una imagen similar al H-SIL, las células de reacción Arias-Stella con su citoplasma vacuolado y núcleos atípicos agrandados con un nucleolo prominente pueden imitar anormali-

dades citológicas asociadas con el adenocarcinoma endocervical.<sup>(6,9)</sup> También hay problemas para conseguir células endocervicales en la muestra, quizás porque no se realiza la toma endocervical, Londo et al en un estudio retrospectivo de 1.377 citologías de mujeres embarazadas informó que las células endocervicales estuvieron presentes en el 44 % de las muestras, en comparación al 82 % de las citologías postparto.<sup>(9)</sup>

Al igual que el PAP, la colposcopia también tiene sus complejidades debido a los cambios en el cuello uterino durante el embarazo.<sup>(6-8)</sup> Su indicación en mujeres embarazadas son esencialmente las mismas que en las mujeres no embarazadas.<sup>(3,6)</sup>

Es bien sabido que existe un incremento en la friabilidad cervical causada por la eversión del epitelio columnar y un aumento importante de la vascularización y edema que determina dificultades en la interpretación de los patrones acetoblanco, puntillado, mosaico y vasos atípicos.<sup>(9)</sup> El epitelio acetoblanco determina dificultades para distinguir entre metaplasia inmadura y H-SIL. También se describe que las lesiones situadas en los fondos de saco vaginales son más difíciles de visualizar debido a la amplia unión escamo cilíndrica y el incremento en la laxitud vaginal. Cuando sea necesario realizar una biopsia cervical, hay que tener en cuenta que es posible que la hemostasis del lecho sea más difícil de cohibir y no es infrecuente que existan sangrados de magnitudes preocupantes, aunque suelen ser controlados con solución de Monsel o compresión local.<sup>(6)</sup>

Es preciso recordar que en la mujer embarazada está contraindicado la citología endocervical durante el PAP, y el legrado del endocervix en la colposcopia ya que puede provocar la rotura de las membranas ovula-

res y el aborto.<sup>(6,9)</sup> De todas formas, esta maniobra es raramente necesaria durante el embarazo porque los niveles altos de estrógenos generan una eversión de la unión escamo cilíndrica que suele ubicarse en el exocervix.

Pese a las dificultades que pueda plantear la biopsia del cuello uterino durante la gestación, debe realizarse en toda imagen sospechosa de H-SIL (CIN 2, CIN 3 y carcinoma in situ), de cáncer invasor o de lesión glandular.

Por todas estas consideraciones descritas, que plantean las dificultades de interpretación cito-histológica, técnicas de realización de la colposcopia y la biopsia de cuello uterino, algunos autores sugieren que no sería conveniente realizar tamizaje para cáncer cervical en mujeres embarazadas; sin embargo, durante la atención prenatal existe la oportunidad que a veces es única, de contactar a mujeres que se encuentran por fuera del sistema de salud y que pudieran no estar al día con el estudio integral del cuello uterino (como el caso de nuestra paciente, que nunca se lo había hecho). Parecería una necesidad no aprovechar esta situación para estas mujeres, aunque, por supuesto, teniendo en cuenta las dificultades diagnósticas que el embarazo supone.

No son menores las complicaciones para el cono LEEP o cono frío. Está bien documentado que la conización en el embarazo tiene una morbilidad aumentada con respecto a la mujer no gestante, pudiendo suceder una hemorragia importante la cual es más probable con el progreso de la gestación, lo que podrá requerir taponamiento vaginal, transfusión sanguínea y hospitalización.<sup>(6)</sup> (Tabla 1). Otras complicaciones descriptas son el aborto, óbito fetal, rotura prematura de membranas, parto de pretérmino y muerte perinatal por prematuridad.<sup>(6)</sup> El cono solo

tendría su oportunidad ante el diagnóstico de invasión en la biopsia, recordando que algunos autores proponen ante esta situación igual esperar hasta el nacimiento y realizar el cono a las 6 semanas de puerperio.<sup>(6)</sup> De decidir indicar un cono lo ideal es realizarlo entre la semana 14 y 20 de gestación, preferentemente en la semana 16, y no se ha observado diferencias en la realización o no de cerclaje luego de realizar el cono.<sup>(6)</sup> Una alternativa al cono es la realización de una biopsia ampliada bajo visión colposcópica.

**Tabla 1**<sup>(6)</sup>

| CONO          | 1 <sup>er</sup> TRIMESTRE | 2 <sup>o</sup> TRIMESTRE | 3 <sup>er</sup> TRIMESTRE |
|---------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| HEMORRAGIA    | 1%                        | 5%                       | 10%                       |
| PÉRDIDA FETAL | 18%                       | 10%                      | 15%                       |

En general, la revisión bibliográfica que hemos realizado nos permite sugerir que en las mujeres embarazadas que tienen citología H-SIL confirmada por biopsia de la colposcopia no se recomienda someterse a un tratamiento por escisión (cono frío o LEEP), se sugiere realizar exámenes citológicos y colposcópicos cada 12 semanas y revalorar a la paciente pasadas las 6 semanas de puerperio.

La prudencia sugerida se sostiene no solamente por las dificultades que hemos estado detallando, también se ha observado que en los casos de SIL diagnosticados durante el embarazo, el 10-70% regresa e incluso a veces desaparece después del parto, mientras que la persistencia se informa en el

25-47% y la progresión ocurre en 3-30%.<sup>(6)</sup> La probabilidad de regresión, persistencia o progresión depende de la gravedad de la SIL, pero se ha observado que aún en el H-SIL (NIC 3), aproximadamente el 30% pueden regresar en el puerperio.<sup>(10)</sup> (Tabla 2). Otro dato importante que hemos encontrado es que la vía de finalización (parto vaginal o cesárea) no parecería influir en la tasa de regresión.<sup>(6)</sup>

Una estrategia diagnóstica con implicancias en el pronóstico y tratamiento es la incorporación de la presencia de las proteínas P16 y Ki67 como técnica de inmunohistoquímica y el ADN para VPH, ya que permitiría revelar el comportamiento biológico de la SIL posibilitando la toma de decisiones clínicas con mayor certeza.<sup>(11,12)</sup> La expresión de las proteínas P16 y Ki67 se correlaciona con una mayor actividad del ARNm oncogénico del virus del papiloma humano, y por tanto un mayor poder de progresión a la gravedad.<sup>(11)</sup> El proyecto LAST recomienda utilizar la p16 en forma rutinaria frente a un diagnóstico de NIC 2, si resulta positiva se considera como si fuera un H-SIL y si es negativa L-SIL o patología no asociada a infección por VPH. No se recomienda utilizar p16 de rutina frente a diagnósticos morfológicos de NIC 1 y NIC 3.<sup>(13)</sup> Similar importancia tendría la detección de ADN de cepas oncogénicas de VPH, como la 16 y 18.<sup>(13)</sup>

Las complejidades de interpretación cito e histológicas del cuello uterino durante el embarazo ha determinado un aumento en diagnósticos de ASC-US, ASC-H y AGC.

Según la *American Society for Colposcopy*

**Tabla 2**<sup>(14)</sup>

| Lesión        | Regresión | Persistencia | Progresión | Cáncer Invasor |
|---------------|-----------|--------------|------------|----------------|
| L-SIL (NIC 1) | 57%       | 32%          | 11%        | 1%             |
| H-SIL (NIC 2) | 43%       | 35%          | 22%        | 5%             |
| H-SIL (NIC 3) | 32%       | 56%          | -          | 12%            |

and Cervical Pathology (ASCCP), que creó una guía para el manejo de la citología anormal durante el embarazo, ante el diagnóstico de ASC-US y ASC-H se recomienda realizar colposcopia y de ser posible ADN para VPH o biomarcadores.<sup>(6,9)</sup> Cuando el informe sea de AGC, está indicada la colposcopia sin curetaje endocervical el cual está contraindicado durante el embarazo. Dependiendo del grado de anormalidad citológica (adenocarcinoma *in situ*) o de la apariencia colposcópica estará indicado realizar como diagnóstico.<sup>(6)</sup>

## CONCLUSIONES

No es raro encontrar mujeres embarazadas con SIL ya que su incidencia es similar a las mujeres no embarazadas. También es importante recordar que afortunadamente el genio evolutivo de estas lesiones no empeora durante el embarazo, respecto a las mujeres no grávidas, y que el embarazo tiene algunas particularidades que permiten adoptar estrategias más conservadoras que fuera de la gestación. De entre ellas destacamos las dificultades de interpretación citohistológicas, dificultades técnicas para realizar la biopsia y el cono, y la no menor condición de posibilidad de regresión de la lesión. Por ello el principal objetivo del estudio integral del cuello uterino durante el embarazo es descartar la presencia de cáncer invasor.

Las modificaciones hormonales del embarazo producen modificaciones en la citología e histología del cuello uterino que dificultan la correcta interpretación de los hallazgos por lo que el embarazo no es el momento ideal para realizar estos estudios; sin embargo, como el embarazo es el único momento en que muchas mujeres entran en contacto con el equipo de salud, aquellas mujeres que no tengan un estudio integral

de cuello vigente deberán ser estudiadas con un PAP durante el embarazo.

Las mujeres que tengan L-SIL en el PAP pueden no seguir siendo controladas durante el embarazo revalorando luego de las 6 semanas de puerperio. Las que tengan un informe de H-SIL deberán realizarse una colposcopia. En caso de imagen colposcópica que sugiera H-SIL se realizará biopsia y control con PAP y colposcopia cada 12 semanas. En el caso de disponer de biomarcadores o ADN para HPV puede determinar algunas particularidades de seguimiento fundamentalmente en la NIC 2. En caso de realizar biopsia, es más propensa a sangrar que en mujeres no gestantes pero el sangrado puede ser controlado solución de Monsel o compresión local. En caso que el informe de la biopsia sea H-SIL se dará manejo conservador y vigilancia durante el embarazo por medio de citología y colposcopia cada 12 semanas hasta el término del embarazo, y se evaluará de nuevo a la paciente a las 6-8 semanas postparto. El cono se planteará solamente ante el informe de una biopsia de cáncer invasor, siendo en estos casos una alternativa viable la biopsia ampliada bajo visión colposcópica.

Cuando se informa ASC-US o ASC-H, se debe indicar una colposcopia, y de ser posible ADN para VPH o biomarcadores.

En el caso de diagnosticar AGC, está indicada la colposcopia y toma de DNA para VPH, recordando que el curetaje endocervical está contraindicado durante el embarazo. Si el diagnóstico corresponde a un adenocarcinoma *in situ* con sospecha de invasión o cuando se trata de colposcopia no satisfactoria, o si los resultados, tanto de la evaluación colposcópica como de la histológica sugieren invasión, estará indicado realizar cono.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

La práctica clínica realizada a la paciente ha seguido las consideraciones y recomendaciones nacionales e internacionales de las buenas prácticas clínicas: así como de las normas, reglamentos y leyes nacionales que favorecen una relación médico–paciente adecuada fomentando la prevención y el manejo clínico ético de los pacientes.

## Bibliografía

1. Murta E, de Souza F, de Souza M, Adad S. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori*. 2002;88(3):246-250.
2. Rodríguez G, Caviglia C, Alonso R, Sica A, Segredo S, Leon I, et al. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el Test de Papanicolaou y estadificación del cáncer de cuello uterino. *Rev Med Urug*. 2015;31(4):231-240.
3. Ministerio de Salud Pública. Guía de práctica clínica de tamizaje de cáncer de cuello del útero. Montevideo: MSP;2014.
4. Hernandez-Girón C, Smith J, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J. High risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex Trans Dis* 2005; 32:613-18.
5. Candido J, Junior X, Dufloth R, do Vale B, Tavares A, Zeferino L. High-grade squamous intraepithelial lesions in pregnant and non-pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175(1):103-106.
6. Muller C, Smith H. Cervical Neoplasia Complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005;32:533-46.
7. Panagakis G., Theofanakis H, Pappa K, Loutradis D. Management of low and high grade squamous intraepithelial lesions during pregnancy. *HJOG*. 2018;17(3):61-64.
8. Maciel A, Di Gregorio A, Cingolani, P. Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello uterino. Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. F.A.S.G.O. 2015;14(1):5-22.
9. Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Winter WE 3rd, Zahn CM. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:178-85.
10. Ueki M, Ueda M, Kumagai K, Okamoto Y, Noda S, Matsuoka M. Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasia during pregnancy. *Int J Gynecol Pathol*. 1995;14:63-9.
11. Ciavattini A, Sopracordevole F, Di Giuseppe J, Moriconi L, Lucarini G, Manciola F, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression. *Oncology Letters*. 2017;13(1):301-306.
12. Kaplan K, Dainty L, Dolinsky B, Scott G. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004;102(4):228-232.
13. Nuño T, García F. The Lower Anogenital Squamous Terminology Project and its implications for clinical care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(2):225-233. doi:10.1016/j.ogc.2013.02.008
14. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 1993; 12:186–192. [PubMed: 8463044]

# ANTICONCEPTIVOS CON CALIDAD GADOR



# damsel<sup>®</sup>

Drospirenona 3 mg • Ethinilestradiol 0.03 mg

La presentación  
que justifica el cambio



# damsella<sup>®</sup>

Drospirenona 3 mg • Ethinilestradiol 0.02 mg

A su medida:  
**Natural y Personal**



Gador   
Al Cuidado de la Vida

# Citomegalovirus y embarazo. A propósito de un caso clínico

Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.  
Clínica Ginecotológica C, Prof. Dr. Claudio Sosa

**Romina Della Ventura<sup>1</sup>, Luis Russi<sup>2</sup>, Anne Soust<sup>3</sup>,  
Claudio Sosa<sup>4</sup>**

## Resumen

La infección por citomegalovirus presenta una alta prevalencia a nivel mundial. Los cuadros clínicos más graves ocurren en la infección congénita y en pacientes inmunodeprimidos. Se trata de una de las infecciones congénitas más frecuentes, con una incidencia de primoinfección materna del 1-1,5%. La misma suele ser asintomática y presenta una prevalencia estimada de neonatos infectados de entre 0,6-0,7%. La infección congénita por citomegalovirus es una de las principales causas de hipoacusia y alteraciones

del desarrollo neurológico, generando secuelas inmediatas y a largo plazo. Actualmente, las medidas higiénico-sanitarias durante la gestación constituyen el pilar para la prevención.

Con el objetivo de difundir esta patología y promover medidas profilácticas para su prevención durante la gestación, se presenta un caso clínico del Centro Hospitalario Pereira Rossell junto a una revisión bibliográfica del tema.

**Palabras claves:** citomegalovirus, embarazo, infección congénita, repercusiones neonatales, prevención.

1. Residente segundo año, Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
2. Asistente, Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
3. Asistente interina, Clínica ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
4. Profesor Titular Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Correspondencia: Dra. Romina Della Ventura  
Email: rominadellaventura@gmail.com

Recibido: 1/10/2020 Aceptado: 18/11/2020

## Abstract

CMV infection is highly prevalent worldwide in the general population. The most serious clinical symptoms occur in congenital infection and immunosuppressed patients. It is one of the most frequent congenital infections, with an incidence of maternal primary infection of 1-1.5%. It is usually asymptomatic and has an estimat-

ed prevalence of infected neonates of between 0.6-0.7%. Congenital CMV infection is one of the main causes of hearing loss and neurodevelopmental disorders, generating immediate and long-term sequelae. Currently, hygienic-sanitary measures during pregnancy constitute the fundamental pillar for the prevention of this infection.

With the aim of spreading this pathology and promoting prophylactic measures to prevent this infection during pregnancy, a clinical case of the Pereira Rossell Hospital Center is presented together with a bibliographic review of the subject.

**Key words:** cytomegalovirus, pregnancy, congenital infection, neonatal repercussions, prevention.

## INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un ADN virus, de la familia *Herpesviridae* que establece un estado de latencia celular después de la primoinfección con capacidad de reactivación, por lo cual la infección congénita puede ocurrir como resultado de una infección primaria, una reactivación latente o por una infección por una nueva cepa de CMV. Existen varios serotipos del mismo. Se trata de un virus ubicuo cuya prevalencia es elevada dependiendo de factores geográficos, socioeconómicos y antecedentes étnicos.<sup>(1)</sup>

La incidencia de infección congénita por CMV con expresión clínica en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2018 fue de 0,2/1.000 nacidos vivos.<sup>(2)</sup> Se presenta de forma asintomática hasta en el 90% de los casos. Con una prevalencia a nivel mundial entre 5 a 20 cada 1.000 nacimientos.<sup>(3)</sup>

El virus se transmite por la saliva, orina, secreciones vaginales, semen, vía transplacentaria y por la leche materna. Cabe destacar que una importante vía de diseminación de esta infección la constituyen los niños pequeños, ya que los menores de 3 años, con infección por CMV adquirida, después del nacimiento lo excretan en la orina y la saliva durante una media de 18 meses. Es por ello que las madres seronegativas con niños que asisten a guarderías y las embarazadas que trabajan en guarderías u hospitales tienen un riesgo importante de contraer la infección por CMV. Puede transmitirse además por transfusión de sangre y trasplante de órganos, siendo también susceptibles todas aquellas madres inmunocomprometidas por alguna razón.<sup>(4-7)</sup>

El período de incubación es variable, entre 3 y 12 semanas. La infección suele ser asintomática en pacientes inmunocompetentes, pero ocasionalmente puede producir un cuadro pseudogripal o un síndrome mononucleósico con fiebre, astenia, faringitis y artromialgias.<sup>(4)</sup>

La seroprevalencia en gestantes es aproximadamente del 60% pero es más elevada en pacientes procedentes de países en vías de desarrollo o con hijos que concurren a guarderías. La incidencia de infección materna primaria es de 1-1,5%, la que suele ser asintomática, y presenta una prevalencia estimada de neonatos infectados entre 0,6 y 0,7%.<sup>(1,7)</sup> La seroconversión ocurre en aproximadamente 1 a 4% de las mujeres embarazadas seronegativas.<sup>(5,6)</sup>

La infección congénita es más frecuente y más severa en el caso de una primoinfección materna. La transmisión vertical puede ocurrir durante todo el embarazo existiendo mayor afectación fetal cuando la misma ocurre en el primer y el segundo trimestre, sien-

do sin embargo la probabilidad de transmisión mayor en el tercer trimestre. De manera global existe un 40% de transmisión vertical, siendo sintomática en un 10-15%. Presenta mayor riesgo de transmisión a mayor edad gestacional, con un 30% en el primer trimestre, 45% en el segundo trimestre y 65-70% en el último trimestre.<sup>(1,4,7)</sup> Su gravedad es proporcional al momento de infección, como mencionamos, y a la carga viral que presente.<sup>(7)</sup>

Las infecciones maternas secundarias (reactivación o reinfección) tienen un riesgo de transmisión bajo de entre 1 y 3% debido a la presencia de inmunidad previa.<sup>(1)</sup>

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 22 años, procedente de Durazno, primigesta, sin antecedentes personales a destacar.

Ingresa al CHPR cursando una gestación de 36 semanas. Embarazo de captación tardía, mal tolerado por diabetes gestacional diagnosticada en tercer trimestre, con glicemia en ayuno de 1,05 mg/dl, en tratamiento con dieta, con buen control metabólico.

Es enviada desde el Hospital de Durazno para valoración por ecografía y Doppler alterados. Ecografía que informa crecimiento fetal en percentil 13, líquido amniótico disminuido subjetivamente e hipertrofia miocárdica, pequeña comunicación interventricular (CIV) apical, alteración del ritmo aislado durante el examen. Se recomienda realizar un ecocardiograma fetal. Del Doppler se destaca arteria umbilical con episodios de ausencia de flujo en diástole.

Al examen físico al ingreso presenta altura uterina discordante en menos, dinámica uterina espontánea irregular, tono uterino normal y latidos fetales normales al monitor.

Durante la valoración al ingreso se solicita ecografía obstétrica que informa: 36 semanas de gestación, líquido amniótico disminuido con columna vertical mayor de 15 mm. Placenta posterior, normoinsera, grado III. Peso fetal estimado 2046 gramos (g), percentil 2 (<https://medicinafetalbarcelona.org/calc>). Probable cardiomegalia. Rastreo morfológico cardíaco que impresiona normal, a descartar patología con ecocardiograma post natal.

Se realiza eco Doppler que informa: resistencias maternas normales. Arteria umbilical con resistencias aumentadas e índice cerebro placentario en percentil 1 (patológico). Resto normal.

Con planteo de restricción del crecimiento intrauterino estadio 1, se decide iniciar inducción de la maduración pulmonar fetal con dexametasona 6 mg intramuscular, manteniendo una conducta expectante y vigilante.

Durante la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal se constata desaceleración tardía (DIPS II) y escasa variabilidad (figura 1). Se decide realizar amniorrexis, constatando líquido amniótico meconial fluido.

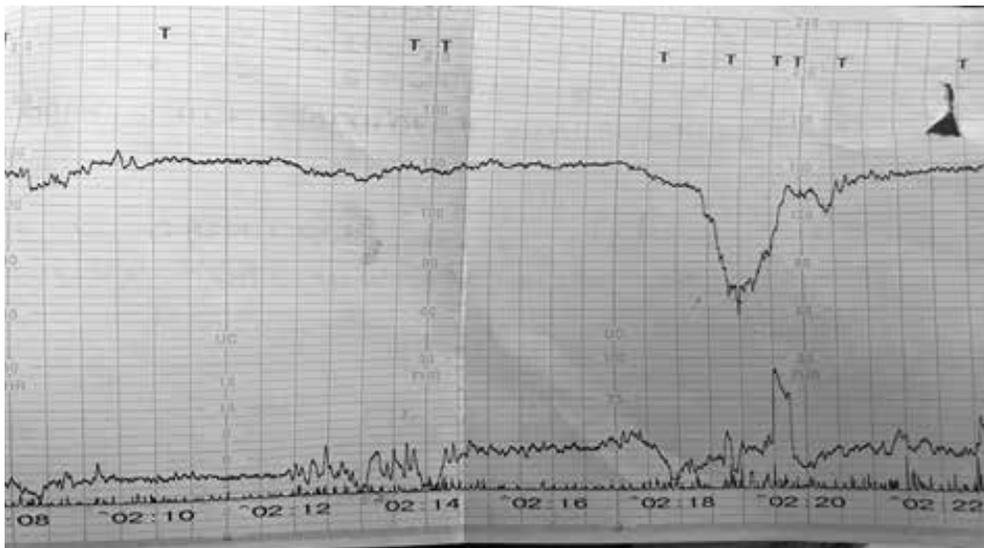
La paciente permanece monitorizada, se observa desaceleración variable que alcanza los 70 lpm, continuando con escasa variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal (figura 2).

Dado un patrón no tranquilizador de la frecuencia cardíaca fetal, en feto con restricción del crecimiento intrauterino y líquido amniótico meconial, con situación obstétrica desfavorable, se decide finalizar la gestación mediante operación cesárea de urgencia. Se realiza la misma sin incidentes. Placenta completa, sin alteraciones macroscópicas, que se envía a estudio anatomopatológico. Se obtiene recién nacido de sexo masculino, de 1940 g, Apgar 8/10, sin acidosis de cordón.

**Figura 1.**  
Monitorización de la frecuencia cardiaca fetal: se observa desaceleración tardía



**Figura 2.**  
Desaceleración variable



Al examen físico del recién nacido se constata la presencia lesiones purpúricas generalizadas a predominio de dorso de tipo Blueberry Muffin Baby (figura 3), que aumentan durante los minutos de vida, acom-

pañado de ictericia universal y hepatoesplenomegalia. Ingresa a centro de cuidados intensivos para valoración clínica, paraclínica y control metabólico, con diagnóstico clínico presuntivo de CMV congénita.

**Figura 3.**

Recién nacido a los 30 minutos de vida



Se reinterroga a la paciente luego del nacimiento sobre síntomas maternos de infección por CMV durante el embarazo. Refiere que en el primer trimestre de gestación presentó síndrome de impregnación viral, dado por astenia, adinamia, artromialgias y rinitis de días de evolución. Cuadro que revierte con tratamiento sintomático y no se acompaña de elementos de síndrome toxiinfectioso. Niega contacto con niños que asisten a guarderías.

De la paraclínica materna se destaca: serología para citomegalovirus con IgG 99,0 (reactivo) e IgM 0,2 (no reactivo). Toxoplasmosis IgG inmunizada. VDRL, VIH y virus de hepatitis B no reactivos. Virus de herpes simples 1 y 2 negativos.

La anatomía patológica de la placenta informa secciones correspondientes a placen-

ta con desarrollo vellositario de un órgano prematuro. Se reconocen células de inclusión citomegálica en el estroma vellositario. Vellositis crónica severa y vellosidades avasculares.

De la paraclínica del recién nacido, se destaca, en lo infeccioso: PCR CMV orina: positivo. PCR CMV sangre: 4900 copias/ml. Se realiza tratamiento con ganciclovir intravenoso por 18 días y luego se rota a valganciclovir por vía oral.

Pancitopenia que requiere 12 transfusiones de plaquetas, 1 transfusión de glóbulos rojos y neupogen por 72 horas. A la semana de vida permanece con plaquetopenia mantenida, por lo que se administra inmunoglobulina 1 gramo/kilo dosis única.

Se realiza resonancia magnética de cráneo, que informa retraso para la edad de mielinización. Asimetría en las cisternas silvianas a expensas de un mayor tamaño a derecha. Los espacios subaracnoideos basales son de mayores dimensiones que el resto.

**Figura 4.**

Fotografía del niño al año de vida (cedida por la madre)



En la evolución el neonato presenta un buen ascenso ponderal. Se le otorga el alta a domicilio a los 21 días de vida, con un peso de 2450 g. Alimentación por vía oral total con pecho directo.

Al momento de la publicación el niño tiene un año de vida, no presenta alteraciones a nivel del neurodesarrollo; no padece alteraciones auditivas ni visuales; presenta al examen físico, esplenomegalia sin otras alteraciones. Pendiente valoración de calcificaciones de cráneo mediante nueva resonancia magnética. (Figura 4).

## DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal de infección por CMV hubiese sido fundamental en el caso de nuestra paciente. Se destaca en primer lugar que está recomendada la realización de *screening* de rutina para infección primaria en mujeres embarazadas. Las indicaciones para solicitarlo son: clínica de infección materna, contacto de riesgo (gestante seronegativa en contacto con lactantes o niños que asisten a guarderías), hallazgos ecográficos compatibles con infección, restricción del crecimiento intrauterino precoz, pliegue nuchal aumentado persistente con cariotipo/array-CGH normal, infección por VIH, inmunosupresión, hidropesía, ascitis, cardiomegalia, hepatoesplenomegalia.<sup>(1,6,7)</sup>

El diagnóstico de infección primaria comienza con la cuantificación de CMV IgG e IgM. Solo IgM positivo no confirma diagnóstico de infección primaria. Menos de un 10-30% de mujeres con IgM positiva presentan infección primaria. La IgM puede persistir positiva más de 12 meses, presentando un patrón de descenso lento. El diagnóstico se confirma de presentar seroconversión o IgM positiva con baja avidéz IgG, alcanzando una

sensibilidad del 92%, siendo esta última la prueba más fiable.<sup>(6-9)</sup>

IgG positiva e IgM negativa indica infección primaria de hace más de 2-3 meses, pero esta situación en el contexto de marcadores ecográficos sugestivos de infección, los cuales no fueron detectados en los estudios realizados en nuestra paciente, no puede descartar una infección primaria al inicio de la gestación.<sup>(4,9)</sup>

Es frecuente encontrarse con resultados falsos positivos, que pueden aparecer tras otras infecciones.<sup>(7,9)</sup>

En algunos casos es necesaria la amniocentesis, con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV para diagnóstico prenatal oportuno.<sup>(7,10)</sup> Tiene alta sensibilidad y especificidad (del 90 al 98% y del 92 al 98%, respectivamente).<sup>(9)</sup>

La resonancia magnética intracraneal en el feto brinda información adicional, sobre todo de las lesiones corticales, fosa posterior y cerebelo, siendo una técnica complementaria que aumenta la sensibilidad diagnóstica en el tercer trimestre.<sup>(4)</sup>

Se debe tener en cuenta que la muestra de líquido amniótico debe obtenerse después de la semana 21 de gestación y por lo menos de 6 a 9 semanas después de la infección materna para que el virus se excrete en cantidad suficiente por la orina fetal, presentando un valor predictivo negativo de 100%.<sup>(7,9)</sup>

El ADN viral en sangre materna, después de una infección primaria suele persistir positivo en sangre durante 1 mes y en las recurrencias se puede positivizar, pero es menos frecuente.<sup>(1)</sup>

Respecto a los fetos infectados, solo un 10-15% presenta síntomas al nacer, como el caso de nuestro recién nacido. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: pla-

quetopenia, anemia, hepatoesplenomegalia, ictericia; a nivel del sistema nervioso central, microcefalia, convulsiones, hipotonía, coriorretinitis; restricción del crecimiento. Muchas de estas manifestaciones se comprobaron en nuestro paciente. Además, la mayoría presentarán secuelas visuales, auditivas y del neurodesarrollo.<sup>(7,10)</sup>

El 85-90% de los recién nacidos son asintomáticos al nacimiento; de ellos, un 10-15% pueden presentar secuelas tardías como defectos auditivos, en un 11-12%, y retraso psicomotor, en un 6,5%. Las infecciones neonatales que se adquieren por el canal de parto o lactancia materna no presentan efecto en el desarrollo neurológico posterior, pero hay casos descritos de sepsis en pretérminos severos.<sup>(1,6)</sup>

En cuanto al tratamiento que se recomienda en recién nacidos infectados se ha visto un efecto favorable con el uso oral de valganciclovir durante 6 meses, tanto en el neurodesarrollo como en la mejoría de la pérdida auditiva de niños con infección congénita por CMV.<sup>(11,12)</sup>

Se comienza con ganciclovir intravenoso por al menos 2-3 semanas, luego se continúa con valganciclovir hasta completar las 6 semanas si el neonato tolera la vía oral y presenta buena respuesta en la disminución de la carga viral, tal como se realizó en nuestra paciente.<sup>(11)</sup>

Actualmente, en nuestro medio se utiliza valganciclovir, suspensión que ha demostrado efectividad así como buena tolerancia, pudiendo ser apropiada para tratamientos prolongados, lo que disminuye el riesgo de infección nosocomial y los costos hospitalarios.<sup>(10,13)</sup>

Por último, se hace referencia a las medidas profilácticas para evitar la primoinfección: se recomienda evitar el contacto con

pacientes excretores, lo que se dificulta dado que los mismos son asintomáticos. Las mujeres que trabajan en guarderías deben realizarse un buen lavado de manos tras cambiar pañales, y evitar compartir comidas, bebidas y vasos.<sup>(7)</sup>

## CONCLUSIONES

Frente a la presencia de elementos clínicos y/o paraclínicos sugestivos de infección por CMV es fundamental el diagnóstico prenatal de forma precoz con las técnicas mencionadas dado las importantes secuelas que la infección pueda generar.

La primoinfección materna se puede evitar durante el embarazo mediante estrategias de prevención y promoción de salud, orientando y educando a embarazadas, promoviendo medidas de higiene e identificando embarazos de riesgo.

Es importante la existencia de estrategias eficaces para prevenir la transmisión.

El tratamiento adecuado con antivirales permite reducir las secuelas de los recién nacidos con CMV, llevando a mejorar su calidad de vida.

## Bibliografía

1. Nyholm, J, Schleiss, M. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Int J Women's Health* 2010;2:23-35. doi: 10.2147/ijwh.s5782
2. Dendi A, Mattos M, Sobrero H, Moraes M. Serie de casos de pacientes con infección congénita a citomegalovirus sintomática en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2019.
3. Luck S, Wieringa J, Blázquez D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: a European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(12):1205-13.
4. Clinic Barcelona. Protocolo: Infecciones Torch y por parvovirus B19

- en la gestación. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/infecciones%20torch%20y%20pvh19.pdf>
5. Sheffield JS, Boppana SB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Disponible en <http://www.uptodate.com>
  6. Johnson J, Anderson B. Screening, prevention and treatment of congenital cytomegalovirus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(4):593-9. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.005
  7. Figueras J, Botet F, y Álvarez E. Servicio de Neonatología. ICGON. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona. España. *An Pediatr Contin.* 2012;10(6):305-12
  8. Eggers M, Bader U, Enders G. Combination of microneutralization and avidity assays: improved diagnosis of recent primary human cytomegalovirus infection in single serum sample of second trimester pregnancy. *J Med Virol.* 2000;60:324-30.
  9. Martín Peinador, Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Junio de 2014. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/documento\\_cmhv.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento_cmhv.pdf)
  10. Moraes M, Gesuele JP, Rodríguez A, Vaz Ferreira C, Buonomo F, Ghione A et al. Infección congénita por citomegalovirus: Primer reporte nacional de tratamiento con valganciclovir vía oral en recién nacidos. *Arch. Pediatr. Urug.* 2013 Dic;84( 4 ): 275-280. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492013000400005](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492013000400005)
  11. Mejías Quintero ME, Huertas González JM, Salem Salem H. Citomegalovirus y embarazo: reporte de dos casos clínicos. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2016;62(1): 77-83. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v62n1/a08v62n1.pdf>
  12. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Apr 18;13:96. doi: 10.1186/1471-2393-13-96. PMID: 23594714; PMCID: PMC3661373.
  13. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michael MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933-43. doi.org/10.1056/NEJMoa1404599.

# Osteogénesis imperfecta tipo II en embarazo gemelar.

## Reporte de un caso clínico

Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.  
Clínica Ginecotológica A, Prof. Dr. Leonel Briozzo  
Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay

**Pamela Saldaña<sup>1,2,a</sup>, Verónica Fiol<sup>1,2,b</sup>, Sebastián Ben<sup>1,2,b</sup>,  
Verónica Gallino<sup>1,2,b</sup>, Soledad Bottaro<sup>1,2,c</sup>, Ana Bianchi<sup>1,2,c</sup>, Alejandra Tapié<sup>1,2,d</sup>**

### Resumen

La osteogénesis imperfecta (OI) forma parte del grupo de enfermedades raras que comparten un trastorno en la formación del tejido conectivo por defectos cuantitativos o cualitativos del colágeno tipo I, causada por mutaciones en los cromosomas 7 y 17, se caracteriza por formación de huesos frágiles y fracturas patológicas. Su comportamiento es heterogéneo, se divide en 6 tipos. La ecografía es de utilidad en el diagnóstico presuntivo en la etapa prenatal. Para confirmar el diagnóstico se requiere el estudio genético mediante estudio del líquido amniótico o

biopsia de vellosidades coriales. Su pronóstico y tratamiento dependen de su presentación clínica y grado de expresión genética. Se describe el caso de una paciente, cursando su tercera gestación, gemelar biamniótico bicorial, se hace diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo 2 en uno de los fetos.

**Palabras clave:** osteogénesis imperfecta, collagenopatías, embarazo gemelar, enfermedades congénitas, diagnóstico prenatal.

### Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is part of the group of rare diseases that identifies a disorder in the formation of connective tissue due to quantitative or qualitative defects of type I collagen, caused by mutations in chromosomes 7 and 17, characterized by the formation of bones, fragile and pathological fractures. Its behavior is heterogeneous, it is divided into 6 types. Ultrasound is useful in presumptive diagnosis in the

1. Universidad de la República, Facultad de Medicina, Clínica Ginecotológica "A" Prof. Dr. Briozzo, Montevideo, Uruguay.
2. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.
- a. Doctor en Medicina, Residente de Ginecotología.
- b. Profesora adjunta de Clínica Ginecotológica A.
- c. Profesora adjunta de la Unidad de Diagnóstico Prenatal.
- d. Profesora adjunta del departamento de Genética.

\* Autor corresponsal: Dra. Pamela Saldaña, pamelasalle@gmail.com

Recibido: 29/06/20 Aceptado: 17/11/20

prenatal stage. To confirm the diagnosis, a genetic study is required by studying the amniotic fluid or chorionic villus biopsy. Its prognosis and treatment depends on its clinical presentation and degree of genetic expression. We would like to share the case of a patient, in her third pregnancy with a bichorial diamniotic twin pregnancy, diagnosis of type 2 osteogenesis imperfecta is made in one of the fetuses.

**Key words:** osteogenesis imperfect, collagenopathies, twin pregnancy, congenital diseases, prenatal diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta forma parte del grupo de las colagenopatías, es una enfermedad poco frecuente, su forma neonatal es letal para el feto, con posibilidades casi nulas de supervivencia al nacimiento, la importancia radica en el rol fundamental del equipo multidisciplinario dirigido por el obstetra para realizar un diagnóstico oportuno que no solo cambie la conducta y el seguimiento, sino también el asesoramiento y futuro reproductivo de la paciente.

## CASO CLÍNICO

Usuaría 30 años, en unión libre, procedente de Montevideo, Uruguay. Antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, buen control metabólico, hipertensa crónica en tratamiento con dieta, hipotiroidea en tratamiento con T4, en eutiroidismo. Presenta antecedentes de dos gestaciones, un parto vaginal a las 29 semanas (muerte neonatal precoz) y una cesárea a las 37 semanas (síndrome preeclampsia eclampsia severa, diabetes gestacional, óbito). En ambos embarazos se hizo diagnóstico clínico de osteogénesis imper-

fecta. La paciente se niega al estudio de ambos fetos. Presenta nueva pareja actual, 36 años, sano.

Ingresa a nuestro servicio cursando 23 semanas de edad gestacional por hallazgos ecográficos compatibles con osteogénesis imperfecta, polihidramnios y modificaciones cervicales. Clínicamente asintomática.

Examen físico a destacar: altura uterina de 31 cm, latidos fetales presentes y normales de ambos fetos.

Se trata de un embarazo producto de fertilización *in vitro*, gemelar biamniótico bicoorial. Presenta ecografía morfoestructural precoz normal, con translucencia nual (TN) normal para ambos fetos, no se realizó *screening* bioquímico, ecografía a las 19 semanas: Feto 1: estructuras normales, Feto 2: posible osteogénesis imperfecta tipo II y polihidramnios. Longitud cervical (LC): 42 mm. Se informa a la paciente del pronóstico neonatal del feto afectado y de los riesgos de la evolución del embarazo vinculado con el desarrollo de polihidramnios y prematuridad. Se plantea la opción de feticidio selectivo, que la paciente no acepta. Ecografía a las 23 semanas, Feto 1: crecimiento fetal adecuado (sexo femenino), bolsillo mayor 4,5 cm. Feto 2: displasia esquelética, probable osteogénesis imperfecta tipo II (sexo masculino), polihidramnios, mayor bolsillo 8,1 cm. LC: 37 mm. Ingresa a sala de maternidad.

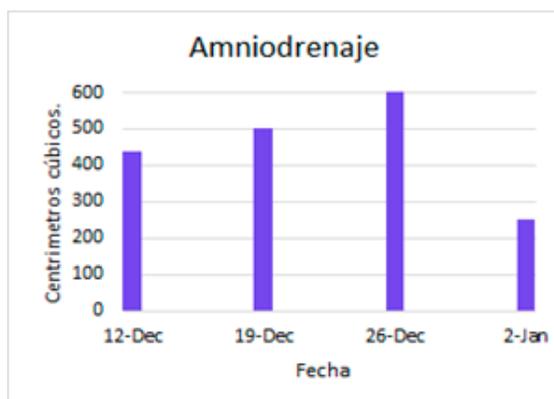
## Exámenes complementarios

Rutinas del primer trimestre a destacar: glicemia 1,31 g/dL. Rutinas del segundo trimestre normales, estudio de síndrome antifosfolípidos en el embarazo negativo, Hb1Ac 5,8%.

Durante la internación instaura síndrome preeclampsia-eclampsia, sin elementos de severidad y con buen control de cifras.

### Gráfico 1.

Amniodrenaje guiado por ecografía



En seguimiento con salud mental, equipo de obstetricia, neonatología y unidad diagnóstico prenatal, se administran corticoides prenatales en dos oportunidades (23 semanas y 26 semanas). Se realiza control ecográfico semanal, valorando vitalidad fetal, cuantificación de líquido amniótico y longitud cervical. Se realiza amniodrenaje guiado por ecografía por modificaciones cervicales en cuatro oportunidades cada 7 días (gráfico 1), seguido de uteroinhibición en las 24 horas posteriores con nifedipina 20 mg cada 8 horas por vía oral.

Última ecografía 26 semanas Feto 1: 994 g. Bolsillo mayor 40 mm. Feto 2: displasia esquelética letal (múltiples fracturas, micromelia severa, hipoplasia pulmonar). Bolsillo mayor: 87 mm. Longitud cervical de 23 mm. Doppler normal.

Cursando 26 semanas y 4 días de edad gestacional la paciente presenta dinámica uterina regular, al tacto vaginal se constata bolsa amniótica y partes fetales en vagina, se realiza cesárea de emergencia. Feto 1: 1320 g APGAR 7/8 gasometría normal, pasa a CTI neonatal, feto 2: 925 g, APGAR 1/1 fallece una hora post nacimiento, se autoriza

### Figura 1.

Recién nacido con características fenotípicas de OI



necropsia. (Figura 1). Antes y durante el nacimiento la paciente fue acompañada por cuidados paliativos neonatales.

Estudio de necropsia informa sexo masculino, peso 890 g, talla 33 cm de longitud corporal total. Se destaca la presencia de un cráneo blando, no mineralizado, extremidades cortas, con deformaciones, facie con orejas de implantaciones bajas y rotadas, narinas antevertidas, micrognatia e hipertelorismo, escleróticas azules.

Microscópicamente a nivel de los parénquimas se destaca: huesos largos con cortical muy delgada, trabéculas óseas desorganizadas.

Cráneo: no se observa tejido óseo cortical ni trabecular.

Radiología: múltiples fracturas a nivel de todos los huesos largos y costales, huesos de cráneo no mineralizados.

**Conclusión:** displasia esquelética osteogénesis imperfecta tipo II.

A su vez se confirma el diagnóstico me-

dianete el estudio del líquido amniótico y extracción de ADN fetal para análisis de genes asociados a OI, encontrándose una variante patogénica COL1A1 (collagen, type I, alpha 1) (17q21.33) en heterocigosis, que se considera que explica el fenotipo, por lo que se trataría de una osteogénesis imperfecta tipo II.

Feto 1 sexo femenino, buena evolución neonatal, se otorga alta hospitalaria al mes de vida. No se realizó estudio genético para OI ya que clínicamente se encontraba asintomática, sin embargo se recomienda este como parte del estudio preconcepcional en etapa reproductiva.

Puerperio materno con buena evolución, alta al tercer día.

## DISCUSIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) se presenta 1/20.000 recién nacidos<sup>(1)</sup>, pertenece al grupo de enfermedades raras, y afecta por igual a ambos sexos, razas y grupos étnicos. Cada vez es más frecuente referirse a ella como un síndrome, debido a su amplia heterogeneidad clínica<sup>(2)</sup>. Es importante conocer la existencia de esta patología, ya que su diagnóstico precoz ayuda a tener un mejor manejo y asesoramiento integral del embarazo.

El síndrome de OI forma parte del grupo de enfermedades causada por una mutación heterocigótica autosómica dominante o mutaciones de novo en el 90%, el resto son autosómicas recesivas<sup>(3)</sup>. La forma dominante, como en este caso, afecta a los genes COL1A1 o COL1A2 que codifican el colágeno tipo I, componente estructural de la matriz extracelular del tejido conectivo que proporciona soporte y resistencia a la tracción a los tejidos. Esta proteína predomina en hueso, piel y tendones.<sup>(3)</sup> Los casos autosómicos recesivos corresponden al 10%, estos presen-

tan un defecto en la formación de las proteínas encargadas de la translocación del colágeno.<sup>(3,4)</sup> Excepcionalmente puede producirse estas alteraciones por defectos en genes distintos a COL1A1/2516.

En nuestra revisión encontramos tres casos reportados de embarazos gemelares biamnióticos, bicorial, con diagnóstico de osteogénesis en uno de los fetos, todos los casos fueron embarazos espontáneos, el diagnóstico fue ecográfico y confirmado por autopsia.<sup>(7,8)</sup>

Existen siete tipos de OI según la clasificación de Sillence descrita a finales de la década de 1970, posteriormente se sumaron otros tipos con la evolución de estudios genéticos.<sup>(4)</sup> Se clasifican según sus características clínicas, hallazgos radiográficos, mutación genética y patrón hereditario. Nuestro paciente se encuentra dentro del tipo II, forma letal que se presenta desde el periodo fetal con pronóstico sombrío de supervivencia al nacimiento, se caracteriza por múltiples fracturas de huesos largos (huesos wormianos), deformidad de la caja torácica que lleva a una hipoplasia pulmonar, polihidramnios y desmineralización severa.<sup>(2,9)</sup> Estos hallazgos fueron detectados en nuestro paciente desde el periodo neonatal, demostrados post nacimiento, con estudio genético que confirma la enfermedad. La herencia de este subtipo puede ser autosómica dominante o recesiva, como resultado de dos padres sanos, portadores, consanguíneos o un mosaicismo germinal.<sup>(5,10)</sup> Nuestro caso cumple un patrón autosómico dominante, madre portadora de la enfermedad que afecta a sus hijos varones.

Es importante hacer énfasis en el correcto diagnóstico genético, esto influirá en asesoramiento, seguimiento y línea de tratamiento.<sup>(11)</sup> En nuestro caso se informó del

diagnóstico presuntivo desde la ecografía en la semana 18, explicándose las nulas probabilidades de supervivencia después del nacimiento, y complicaciones durante la gestación que comprometen la morbilidad del feto clínicamente sano. Es importante que las pacientes conozcan y reconozcan que son portadoras de una mutación que pueden transmitir al 50% de su descendencia.

Los pacientes con esta patología no pueden ser catalogados de forma sistemática, debido a su diversidad de manifestaciones clínicas, algunos son asociados a otras patologías como la rizomelia, síndrome de Buck, síndrome de Cole-Carpenter y enfermedad de Ehlers Danlos.<sup>(4)</sup>

El diagnóstico se basa en la presentación clínica e historia familiar. El *screening* inicial según antecedentes personales, familiares portadores o enfermos, así como consanguinidad entre ambos padres como parte de la consulta preconcepcional en conjunto con el equipo de genética.<sup>(10,4)</sup> El diagnóstico preimplantacional por estudio genético molecular es posible, hasta el año 2000 se realizaron al menos 183 estudios preimplantacionales para diagnóstico de OI (Pepin y Byers, 1999), se desconoce cuántos culminaron el periodo prenatal con éxito. El estudio de vellosidades coriales y la amniocentesis detecta sólo defectos cualitativos del colágeno, característicos de OI,<sup>(12)</sup> pero sumado a la clínica puede confirmar el diagnóstico. En nuestro caso el diagnóstico no fue posible dado que la paciente omitió sus antecedentes durante el proceso de fertilización.

La ecografía morfoestructural a partir de la semana 18 es el estudio donde inicia el diagnóstico en la mayoría de los casos, mediante éste se evidencian los hallazgos directos e indirectos de una osteopatía fetal (acortamiento de los huesos, osteoporosis,

**Figura 2.**  
Fracturas de ambos fémures



**Figura 3.**  
Fracturas de parrilla costal



**Figura 4.**  
Fractura de húmero



severa desmineralización, hueso wormianos, fracturas de huesos largos, polihidramnios, hipoplasia pulmonar).<sup>(3,13)</sup> El seguimiento ecográfico dependerá de los hallazgos.

Al momento del nacimiento el examen físico y los estudios radiográficos de tórax, cráneo y fémur pueden evidenciar alteraciones en la mineralización ósea y fracturas de huesos largos.<sup>(2)</sup> El paciente presentaba todas las alteraciones descritas en la ecografía (figuras 2, 3 y 4) y confirmadas al nacimiento.

En el periodo postnatal al examen físico se identifican elementos compatibles con alteraciones del tejido conectivo: estatura baja, pérdida de cabello, escoliosis, macrocefalia relativa, escleras azules, alteraciones en la estructura torácica y sarcopenia.<sup>(2)</sup>

El tratamiento se manejó de forma multidisciplinaria, encontrándonos frente una madre con dos pérdidas anteriores, actualmente con un feto sano y uno enfermo con mal pronóstico al nacimiento. Inicialmente se planteó feticidio selectivo, que por motivos religiosos la paciente rechaza. El feticidio selectivo es una técnica invasiva que implica riesgos (pérdida del segundo feto, rotura de membranas, parto prematuro, RCIU feto sano), estos son mayores para gemelos monocoriales. La edad gestacional y la corionicidad juegan un papel importante en el éxito del procedimiento cuando este se practica en promedio a la semana 19 tiene un 2,5% de probabilidad de pérdida del feto sano<sup>(14,15)</sup>, lo ideal es realizarlo entre la semana 11 y la semana 15. La probabilidad de llegar el término de realizarse antes de la semana 15 es del 85,7%, y del 66,7% después de las 15 semanas, a mayor edad gestacional aumentan los riesgos.<sup>(15)</sup>

Se continuó con seguimiento ecográfico semanal y Doppler cada 15 días. Control diario por el equipo de obstetricia valorando además las múltiples patologías maternas, en estrecha comunicación con salud mental, trabajo social y cuidados paliativos neonatales.

En caso de encontrarnos frente un posible diagnóstico de OI a confirmar en el periodo neonatal, debe asesorarse inicialmente con el equipo de genética. La ventaja de la clasificación genética es que los pacientes y sus familias conocen la enfermedad y comprenden rápidamente el manejo particular en cada caso;<sup>(4)</sup> proporciona un patrón de herencia para el asesoramiento y agrupaciones funcionales para la investigación de la historia natural y tratamiento.<sup>(5)</sup> Una vez confirmado el diagnóstico, debe evaluarse cada caso en particular, con ortopedia infantil, rehabilitación, cardiólogo, neumólogo, salud mental y trabajo social. El tratamiento será paliativo, buscando mejorar la calidad de vida del paciente.<sup>(13,6)</sup>

## Bibliografía

1. Kocijan R. Osteogenesis imperfecta: from bench to bedside. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2015;165(13-14):263. doi:10.1007/s10354-015-0377-2
2. Garc A. Actualización en Osteogénesis imperfecta .Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/williamsoler/actualizacion\\_en\\_osteogenesis\\_imperfecta.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/williamsoler/actualizacion_en_osteogenesis_imperfecta.pdf)
3. Krakow D. Skeletal Dysplasias. Clin Perinatol. 2015;42(2):301-319. doi:10.1016/j.clp.2015.03.003
4. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:1-19. doi:10.1038/nrdp.2017.52
5. Rodríguez Celin M, Moosa S, Fano V. Uncommon IFITM5 mutation associated with severe skeletal deformity in osteogenesis imperfecta. Ann Hum Genet. 2018;82(6):477-481. doi:10.1111/ahg.12275
6. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: Update zu Pathophysiology und Therapie. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2015;165(13-14):278-284. doi:10.1007/s10354-015-0361-x
7. Wax JR, Smith JF, Floyd RC. Lethal osteogenesis imperfecta: Second trimester sonographic diagnosis in a twin gestation. J Ultrasound Med. 1994;13(9):711-713. doi:10.7863/jum.1994.13.9.711
8. Morin LRM, Herlicoviez M, Loisel JC, Jacob B, Feuilly C, Stanescu V. Prenatal diagnosis of lethal osteogenesis

- imperfecta in twin pregnancy. *Clin Genet.* 1991;39(6):467-470. doi:10.1111/j.1399-0004.1991.tb03059.x
9. Ayadi ID, Hamida E Ben, Rebeh R Ben, Chaouachi S, Marrakchi Z. Perinatal lethal type II osteogenesis imperfecta: A case report. *Pan Afr Med J.* 2015;21:1-5. doi:10.11604/pamj.2015.21.11.6834
10. Zeitoun MM, Ibrahim AH, Kassem AS. Osteogenesis imperfecta congenita in dizygotic twins. *Arch Dis Child.* 1963;38(199):289-291. doi:10.1136/adc.38.199.289
11. Kieszun A, Linebarger J, Walter JK, et al. What if the prenatal diagnosis of a lethal anomaly turns out to be wrong? *Pediatrics.* 2016;137(5). doi:10.1542/peds.2015-4514
12. De Vos A, Sermon K, Van De Velde H, et al. Two pregnancies after preimplantation genetic diagnosis for osteogenesis imperfecta type I and type IV. *Hum Genet.* 2000;106(6):605-613. doi:10.1007/s004390000298
13. Palomo T, Vilacá T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):381-388. doi:10.1097/MED.0000000000000367
14. Beksaç MS, Balci S, Özlü T, Özyüncü Ö. Selective feticide in dichorionic pregnancies with intracardiac blood aspiration: Report of nine cases. *J Perinat Med.* 2009;37(1):85-86. doi:10.1515/JPM.2009.010
15. Kim MS, Na ED, Kang S, et al. Transabdominal selective feticide in dichorionic twins: Ten years' experience at a single center. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):299-305. doi:10.1111/jog.13830

# *florence*<sup>®</sup> 28

**DIENOGEST 2 mg ETINILESTRADIOL 0,03 mg**

Mejora la piel, el cabello y  
contribuye a controlar el acné



Si tu elección es Dienogest,  
tu mejor opción es **Urufarma**



# Archivos de Ginecología y Obstetricia (AGO)

## Revista científica de la SGU

### OBJETIVOS DE LA REVISTA

AGO se ocupa especialmente a la difusión de los trabajos científicos de la especialidad producidos en el Uruguay. Dar cabida a textos de revisión temática y publicar trabajos de investigación emanados en otros países. Todos los artículos son sometidos a arbitraje, realizado por autoridades competentes en los temas en cuestión, de acuerdo con las normas que se publican más abajo.

### ÁREAS DE INTERÉS

Todos los temas vinculados a la obstetricia, la perinatología, la esterilidad, la ginecología, la oncología ginecológica, la endocrinología ginecológica y las áreas de investigación vinculadas a las diversas disciplinas que configuran las Sociedades Anexas a la Sociedad Ginecotocológica: Sociedad de Ginecología de la Infancia y la Adolescencia, Sociedad de Endocrinología Ginecológica y Menopausia, Sociedad de Patología Cervical Uterina, Citología y Colposcopia, Sociedad Uruguaya de Reproducción Humana, Sociedad de Ecografía del Uruguay. Está abierta además a los trabajos de investigación de cualquier área vinculada a la Salud de la Mujer.

### HISTORIA DE LA REVISTA

#### PERIODICIDAD

AGO se publica **cuatrimestralmente** y se envía gratuitamente a los socios de la Sociedad Ginecotocológica del Uruguay y a las publicaciones que aceptan intercambio.

Se administra por la Comisión Directiva de la SGU y está dirigida por el Editor, apoyado por un Comité Editorial y un Cuerpo de Árbitros.

### CONSEJO EDITORIAL

(Primera página de la revista)

### ÍNDICE DE LA BIBLIOTECA NACIONAL

ISSN 0797– 0803

### COPYRIGHT

Los artículos publicados en la revista están protegidos por los derechos de autor y pueden ser reproducidos total o parcialmente, siempre que se obtenga el permiso escrito de la dirección de la revista.

### ARCHIVES OF GYNECOLOGY and OBSTETRICS. (Arch Gyn Obst) (AGO).

*Official Journal of the* SOCIEDAD GINECOTOCOLÓGICA DEL URUGUAY.

*OBJECTIVES. AGO publishes specially the scientific works of obstetric and gynecologic investigations in Uruguay. It also publishes texts of thematic revision and publishes works of investigation from other countries. All the articles are put under arbitration, made by competent authorities in the subjects at issue, in agreement with the norms that are published below.*

*INTEREST AREAS. All the subjects of obstetrics, perinatology, sterility, gynecology, the gynecological oncology, gynecological endocrinology and fields of investigation specially addressed by SGU's Affiliate Societies: Society of Gynecology of the Childhood and the Adolescence, Society of Gynecological Endocrinology and Menopause, Society of Uterine Cervical Pathology, Citology and Colposcopy, Uruguayan Society of Human Reproduction, Society of Ultrasonography of Uruguay. The Journal also accepts papers dealing with investigation in any subject related to Women's Health.*

### HISTORY OF THE MAGAZINE.

*REGULARITY. AGO is published every four months, and it is freely among members of the Sociedad Ginecotocológica del Uruguay. AGO accepts free exchange with similar publications from peer Societies. AGO is managed by the Board of Directors of the SGU and directed by the Editor, supported by an Editorial committee and a Board of Peer-reviewers.*

*EDITORIAL COMMITTEE: First page.*

*Index of the National Library.*

*ISSN 0797– 0803.*

*COPYRIGHT. The articles published in the magazine are protected by copyrights and can be partially or totally reproduced, whenever the written permission of the direction of the magazine is obtained.*

### NORMAS DE PUBLICACIÓN

Los artículos entregados para su publicación en **Archivos de Ginecología y Obstetricia** deberán adecuarse a las siguientes normas. Recuerde respetar y atenerse a las mismas para evitar retrasos en la edición de sus trabajos. Los trabajos serán inéditos y originales. Una vez entregados no podrán ser presentados en otra publicación, salvo que hayan sido rechazados por el Consejo Editorial. Tampoco se aceptarán trabajos con modificaciones parciales que no cambien sustancialmente el contenido del mismo, ya presentados o publicados en otra revista.

El manuscrito, redactado en español, se presentará escrito en computadora PC compatible, usando MS Word®, en papel de formato estándar A4, de un solo lado, a doble interlineado, con un margen lateral de 4 cm, un original y una copia impresas además de un disquete o CD conteniendo toda la información.

Las tablas y las figuras se presentarán en archivos separados del texto, en procesadores adecuados a su fin, en el disquete o en el CD, debidamente identificados y ordenados. Las tablas se pueden presentar en archivos de extensión original .xls o .doc, sin tramas ni texturas de fondo, en blanco y negro. Los archivos de las figuras —siempre aparte de los archivos de textos y tablas; nunca insertadas entre los textos o copiadas de publicaciones electrónicas alojadas en la web—, se deben presentar en extensiones .tif, en blanco y negro o escala de grises, a una resolución de salida de 300 dpi.

El manuscrito debe ir acompañado con una carta de presentación y la firma y autorización de todos los autores, aprobando los resultados del trabajo, declarando la no presentación simultánea o la publicación previa del trabajo en otros libros o revistas nacionales o internacionales.

Los artículos serán vistos por el Consejo Editorial quienes valorarán la forma y el contenido y someterán los artículos al arbitraje por pares, de lo que pueden surgir las siguientes posibilidades: 1) aceptados sin modificaciones; 2) publicados previas modificaciones aceptadas por los autores y 3) no aceptados. Los motivos de la no aceptación y de las correcciones propuestas serán notificadas a los autores.

## PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente arriba y a la derecha. Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referirse a la tabla o a la figura. (No incluir ni tablas ni figuras en el texto). Cada tabla o ilustración debe imprimirse en papel por separado con el título y la leyenda correspondiente y debe guardarse en el disquete o en el CD en un archivo separado.

**Página del título.** Debe incluir:

- Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa, con subtítulos si corresponde.
- Nombre completo de cada autor, con la mención del grado académico más alto.
- Cargos docentes o científicos que ocupa (n), nombre del departamento, institución o dependencia de actúa (n).
- Nombre del departamento o institución responsable.
- Nombre, dirección, teléfono, fax o e-mail del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito.
- La fuente o apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos o todos ellos

### Resúmenes y palabras clave:

La segunda página del manuscrito debe contener un resumen **en español, portugués e inglés**, de no más de 250 palabras ordenado de la siguiente manera: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Conclusiones, donde se establezcan los objetivos del estudio o investigación, los procedimientos básicos, los principales descubrimientos y las conclusiones finales. Deben enfatizarse los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Se debe **usar la forma impersonal**, omitiendo juicios críticos o comentarios sobre el valor del artículo y se evitarán las citas de autores y las referencias a tablas, cuadros e ilustraciones. Palabras clave: se utilizará un máximo de 10, que se colocarán a continuación de los resúmenes. Deberán describir el contenido del artículo y facilitar su inclusión en índices, dentro de lo posible de acuerdo a los descripciones *MeSH*.

### Texto.

Comenzará en la página 3. En general, aunque no necesariamente, constará de las siguientes secciones: Introducción – Revisión de la literatura – Material y Métodos – Resultados – Discusión – Conclusiones. En artículos muy extensos podrán ser necesarios más subtítulos.

### Introducción.

Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y los objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia, así como de las limitaciones. Los objetivos deben figurar al final de la introducción.

### Revisión de la literatura.

Debe basarse en una revisión lo más exhaustiva posible, que permita actualizar los conocimientos en los asuntos que tengan relación di-

recta y específica con el trabajo en cuestión. Es conveniente evitar el exceso de citas, sometiendo previamente a una selección que asegure coherencia y unidad temática.

### Material y método.

Se describen los procedimientos utilizados, de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se identifican los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos en forma detallada, de manera de permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos establecidos, incluyendo además, en este caso, una breve descripción. Se describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones. Los procesos químicos y fármacos utilizados se mencionan por principio activo, incluyendo dosis y forma de administración. No deben mencionarse nombres de pacientes, iniciales o número de ingreso a los hospitales.

### Normas éticas.

Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos, se indicará si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable (institucional o regional) o con la declaración de Helsinki en la versión revisada de 1996.

### Estadística.

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector preparado, el acceso a los datos originales que verifique los resultados que se presentan. Cuantificar los hallazgos, siempre que sea posible y presentarlos con los indicadores apropiados de medición de error o de incertidumbre (como los intervalos de confianza). Se debe evitar el fiarse exclusivamente de comprobaciones de hipótesis estadísticas, como el uso de valores de *p*, que no permiten transmitir una información cuantitativa importante. Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Se deben dar detalles sobre la aleatorización. Se han de describir los métodos, y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Informar sobre complicaciones del tratamiento. Precisar el número de observaciones. Mencionar los casos perdidos de la observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos se deberán remitir, cuando sea posible, a trabajos estándar (con páginas consignadas), en lugar de remitir a los trabajos donde los diseños o métodos fueron originalmente publicados. Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

### Resultados.

Es el informe riguroso de la observación experimental. Debe presentarse en forma clara, concisa y lógica, utilizando cuadros, estadísticas gráficas y otras ilustraciones que permitan una mejor interpretación de los hechos que se quieren demostrar. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción.

### Discusión.

Se abre juicio sobre los resultados obtenidos, se explica, discute y puntualiza su idoneidad y sus limitaciones, comparándolos con los de otros autores. Se debe mostrar cómo los datos obtenidos en los resultados pueden llevar al planteo inicial.

### Conclusiones.

Se destacan los descubrimientos o aportes importantes del trabajo los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados y ser una respuesta los objetivos de la investigación.

### Agradecimientos.

Se dirigen solamente a aquellas personas que han contribuido sustancialmente al estudio.

### Bibliografía.

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Las referencias que sólo se citan en tablas o figuras, deben numerarse según la aparición de las mismas en el texto. Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., empleada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas se abreviarán, de acuerdo con el estilo adoptado por el Index Medicus, para lo que deben consultarse las publicadas anualmente, en el número de enero. Para las revistas latinoamericanas, se utilizarán las abreviaturas del Index Medicus Latinoamericano. Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas. El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.

### Artículos de publicaciones periódicas.

Autor o autores del artículo. Título del mismo. Título abreviado de la revista, año de publicación; volumen: páginas. Se mencionarán hasta seis autores. Cuando el artículo tenga siete o más, se mencionarán los seis primeros, seguidos de la expresión latina *et al.*

### Libros y otras monografías.

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de publicación (ciudad): editorial. Año; páginas o volumen.

### Autor personal.

Se menciona el apellido del autor y la inicial del nombre, todo en mayúsculas. EN caso de varios autores, se mencionan todos separados por una coma. La inicial del nombre no lleva punto.

### Autor corporativo.

Es la entidad responsable del trabajo. Se la menciona en su idioma original, en forma desarrollada.

### Título y subtítulo.

Se anotan tal como aparecen en la publicación.

### Edición.

Se indica en números arábigos, seguida de la abreviatura ed. Ejemplos: 5<sup>a</sup> ed. 6<sup>th</sup> ed. 5<sup>ème</sup> ed. Si es primera edición, no debe anotarse.

### Pie de imprenta.

Lugar de publicación (ciudad): editor (se menciona el principal, eliminando palabras como Compañía, Limitada, e Hijos, etc.) y año de pu-

blación. Ejemplo: México: Interamericana, 1976.

### **Páginas.**

Se menciona con números arábigos y puede comprender: número total de páginas: 729 p., Páginas consultadas: 724–729 (724–9). Volumen: v.5.

### **Parte o capítulo de un libro.**

La ordenación de los datos bibliográficos es la siguiente: Autor. Título. Edición. (Si es la primera edición, no debe anotarse). Lugar de publicación: editor, fecha: páginas. La entrada principal se hace por el autor del capítulo, seguido del título y a continuación la referencia completa del libro, precedida de la expresión latina *in*. Congresos, Conferencias, Reuniones. Se entran por el título del congreso, seguido del número, lugar de realización y fecha.

### **Tablas.**

Deben hacerse en hoja aparte, respetando el doble espacio, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve. Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la página, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada tabla. Las tablas se citarán en el texto en orden consecutivo. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

### **Fotografías.**

Serán bien nítidas, impresas en blanco y negro o escalas de grises, adjuntando un archivo correspondiente en disquete o CD, con una resolución de salida de 300 dpi, en un tamaño no mayor al de una foto de 14 x 21 cm, en extensión *.tif* / *.jpeg*. Las letras, números o símbolos serán lo suficientemente grandes (cuerpo 10) para que sean legibles después de la reducción. Los títulos y las explicaciones detalladas irán aparte, en las leyendas para ilustraciones. Todas las ilustraciones deberán ir numeradas y referidas en el texto. Cuando se trate de microfotografías, se señalará la técnica utilizada, así como la escala. Los símbolos u letras deben contrastar con el fondo. En caso de enviar ilustraciones o fotografías en color, los gastos de publicación irán por cuenta del autor, salvo que la revista considere imprescindible la inclusión de las mismas en color.

### **Leyendas de las ilustraciones.**

Las leyendas deben escribirse a doble espacio, cada una en página separada, con el número correspondiente a la ilustración. Cuando se utilicen símbolos, números o letras para identificar parte de la ilustración, debe explicarse claramente en la leyenda.

### **Unidades de medida.**

Las medidas de longitud, peso y volumen se deben informar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se deben consignar en grados centígrados. La presión arterial se debe dar en

milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas se ha de emplear el sistema métrico según el sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que las unidades alternativas o que no sean del SI sean añadidas por autor antes de la publicación.

### **Abreviaturas y siglas.**

Utilizar sólo la abreviatura estándar. Evitar las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo que está representado por una abreviatura o sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

## **ARQUIVOS DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Órgão da **SOCIEDADE GINECO-TOCOLÓGICA DO URUGUAI.**

### **OBJETIVOS DA REVISTA.**

AGO ocupa-se especialmente da difusão dos trabalhos científicos da especialidade produzidos no Uruguai. Fornecer espaços a textos de revisão temática e publicar trabalhos de investigação emanados em outros países. Todos os artigos são submetidos a arbitragem, realizados por autoridades competentes nos temas em questão, de acordo com as normas que publicam-se mais adiante.

### **ÁREAS DE INTERESSE.**

Todos os temas vinculados a obstetricia, a perinatologia, a esterilidade, a ginecologia e as áreas de investigação vinculadas as diversas disciplinas que configuram as Sociedades Anexas a Sociedade Ginecotológica: Sociedade de Ginecologia da Infância e da Adolescência, Sociedade de Endocrinologia Ginecológica e Menopausa, Sociedade de Patologia Cervical Uterina, Citologia e Colposcopia, Sociedade Uruguai de Reprodução Humana, Sociedade de Ultrasonografia do Uruguai. Está também aberta aos trabalhos de investigação de qualquer área vinculada à Saúde da Mulher.

### **HISTÓRIA DA REVISTA.**

#### **PERIODICIDADE.**

AGO publica-se trimestralmente, e envia-se gratuitamente aos sócios da Sociedade Ginecotológica do Uruguai e as publicações que aceitam intercâmbio. Administra-se pela Comissão Diretiva da SGU e está dirigida pelo Editor, apoiado por um Comitê Editorial e um Corpo de Árbitros.

#### **COMITÊ EDITORIAL**

Primeira página.

#### **ÍNDICE DA BIBLIOTECA NACIONAL.**

SIN 0797-0803

#### **COPYRIGHT.**

Os artigos publicados nesta revista estão protegidos pelos direitos do autor e podem ser reproduzidos total ou parcialmente, sempre que obtenga-se o permissão escrita da direção da revista.

## **NORMAS DE PUBLICAÇÃO**

Os artigos entregados para sua publicação em Arquivos de Ginecologia e Obstetricia deverão-se adequar as seguintes normas. Lembre respeitar e ater-se as mesmas para evitar atrasos na Edição de seus trabalhos.

Os trabalhos serão inéditos e originais. Uma vez entregos não poderão ser apresentados em outra publicação, salvo que tenham sido rejeitados pelo Conselho Editorial. Não se aceitarão trabalhos com modificações parciais que não mudem substancialmente o conteúdo do mesmo, já apresentados ou publicados em outra revista.

O manuscrito, redactado em espanhol, se apresentará escrito em computador PC compatível, usando MS Word®, em papel de formato padrão A4, de um lado só, a duplo interlinhado, com margem lateral de 4 cm, um original e uma cópia impressas além de um disquete ou CD contendo toda a informação.

As tabelas e as figuras se apresentarão em arquivos separados do texto, em processadores adequados ao seu fim, no disquete ou no CD, devidamente identificados e ordenados. As tabelas podem-se apresentar em arquivos de extensão original *.xls* ou *.doc*, sem desenhos ou texturas de fundo, em branco e preto. Os arquivos das figuras —sempre fora dos arquivos de textos e tabelas; nunca inseridas nos textos ou copiadas de publicações eletrônicas situadas na web—, devem-se apresentar em extensões *.tif*, em branco e preto ou escala de cinza, a uma resolução de 300 dpi.

O manuscrito deve ir acompanhado com uma carta de apresentação e a assinatura e autorização de todos os autores, aprovando os resultados do trabalho, declarando a não apresentação simultânea ou a publicação prévia do trabalho em outros livros ou revistas nacionais ou internacionais.

Os artigos serão vistos pelo Conselho Editorial quem valorarão a forma e o conteúdo e someterão os artigos a arbitragem por duplas, do que podem surgir as seguintes possibilidades: 1) aceitados sem modificações; 2) publicados prévias modificações aceitadas pelos autores e 3) não aceitados. Os motivos da não aceitação e das correções propostas serão notificadas aos autores.

### **PRESENTAÇÃO DO TRABALHO.**

Os trabalhos devem-se apresentar de acordo às seguintes normas:

As páginas devem-se numerar consecutivamente encima e a direita. Tabelas e figuras: devem-se senhalar no texto o lugar onde referir-se a tabela ou a figura. (Não incluir nem tabelas nem figuras no texto). Cada tabela ou ilustração deve-se imprimir em papel por separado com o título e a legenda correspondente e deve-se guardar no disquete ou no CD em um arquivo separado.

**Página do título.** Deve incluir:

- Título do artigo redatado em forma concisa

sa mas informativa, com subtítulos se corresponde.

- Nome completo de cada autor, com a menção do grau acadêmico mais alto.
- Cargos docentes ou científicos que ocupa (n), nome do departamento, instituição ou dependência que actua (n).
- Nome do departamento ou instituição responsável.
- Nome, direção, telefone, fax, ou e-mail do autor responsável da correspondência vinculada ao manuscrito.
- A fonte ou apoio em forma de subvenções, equipos, fármacos ou todos eles.

#### Resúmos e palavras chaves:

A segunda página do manuscrito deve conter um resumo **em espanhol, português e inglês**, de no mais de 250 palavras ordenado da seguinte maneira: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Conclusões, onde se estabeleçam os objetivos do estudo ou investigação, os procedimentos básicos, os principais descobrimentos e as conclusões finais. Devem-se enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as observações.

Deve-se **usar a forma impessoal**, omitindo juízos críticos ou comentários sob o valor do artigo e evitarão-se as citas de autores e as referências a tabelas, quadros e ilustrações. Palavras chaves: se utilizará um máximo de 10, que se colocarão a continuação dos resúmens. Deverão descrever o conteúdo do artigo e facilitar sua inclusão em índices, dentro do possível de acordo aos descritores **MeSH**.

#### Texto.

Começará na página 3. Em geral, mas não necessariamente, constará das seguintes sessões: Introdução – Revisão da literatura – Material e Métodos – Resultados – Discussão – Conclusões. Em artigos muito extensos poderão ser necessitados mais subtítulos.

#### Introdução.

Expõe-se com clareza a natureza, os fundamentos e os objetivos do estudo, dando uma ideia de seu alcance e importância, assim como das limitações. Os objetivos devem figurar ao fim da introdução.

#### Revisão da literatura.

Deve-se basear em uma revisão do mais exaustiva possível, que permita atualizar os conhecimentos nos assuntos que tenham relação direta e específica com o trabalho em questão. É conveniente evitar o excesso de citas, submetendo-as previamente a uma seleção que garanta coerência e unidade temática.

#### Material e método.

Descrevem-se os procedimentos utilizados, de forma que o leitor possa julgar sob a propriedade dos métodos e o grau de precisão das observações. Indentificam-se os métodos, aparelhos (nome e endereço do fabricante entre parênteses) e procedimentos em forma detalhada, permitindo a reprodução dos resultados. Darão-se referências sob métodos estabelecidos, incluindo ainda, neste caso, uma breve descrição. Descreverão-se os métodos novos

ou modificados substancialmente, explicando as razões do seu uso e avaliando suas limitações. Os processos químicos e fármacos utilizados mencionam-se por princípio ativo, incluindo dosis e forma de administração. Não devem-se mencionar nomes de pacientes, iniciais ou número de ingresso aos hospitalais.

#### Normas éticas.

Quando se apresentem experimentos sob seres humanos, se indicará se os procedimentos que seguiram estavam de acordo com as normas éticas do comitê responsável (institucional ou regional) ou com a declaração de Helsinki na versão revisada de 1996.

#### Estadística.

Descrever os métodos estadísticos com suficiente detalhe como para permitir ao leitor preparado, o acesso aos dados originais que verifique os resultados que apresentam. Quantificar as descobertas, sempre que seja possível e apresentá-las com os indicadores apropriados de medição de erro ou de dúvidas (como os intervalos de confiança). Deve-se evitar o confiar exclusivamente de comprovações de hipóteses estadísticas, como o uso de valores de p, que não permitem transmitir uma informação quantitativa importante. Deve-se discutir a elegibilidade dos sujeitos de experimentação. Devem-se dar detalhes sob a aleatorização. Descrever-se-ão os métodos, e o êxito de qualquer tipo de técnica para ver a cegas. Informar sob complicações de tratamento. Definir o número de observações. Citar os casos perdidos da observação (como os abandonos em um ensaio clínico). As referências para o desenho do estudo e os métodos estadísticos deverão-se remitir, quando seja possível, a trabalhos padrão (com páginas consignadas), em lugar de remitir aos trabalhos onde os desenhos ou métodos foram originalmente publicados. Especificar qualquer programa de computador de uso geral utilizado.

#### Resultados.

É o informe riguroso da observação experimental. Deve-se apresentar em forma clara, concisa e lógica, utilizando quadros, estadísticas gráficas e outras ilustrações que permitam uma melhor interpretação dos fatos que queram-se demonstrar. Devem-se ajustar aos objetivos planejados na introdução.

#### Discussão.

Abre-se juízo sob os resultados obtidos, explica-se, discute e pontualiza sua idoneidade e suas limitações, comparando-os com os de outros autores. Deve-se mostrar cómo os dados obtidos nos resultados podem levar ao plano inicial.

#### Conclusões.

Destacam-se os descobrimentos ou aportes importantes do trabalho os que devem estar íntegramente respaldados pelos resultados e ser uma resposta os objetivos da investigação.

#### Agradecimentos.

Dirigem-se somente a aquelas pessoas que tenham contribuído substancialmente ao estudo.

#### Bibliografía.

As referências bibliográficas numeram-se consecutivamente, em ordem em que aparecem mencionadas no texto. As referências que só citam-se em tabelas ou figuras devem-se numerar segundo a aparição das mesmas no texto. Redactarão-se de acordo com a forma adotada pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EE.UU., empregado no Index Medicus. Os títulos das revistas abreviar-se-ão, de acordo com o estilo adotado pelo Index Medicus, para o que devem-se consultar as publicadas anualmente, no número de janeiro. Para as revistas latinoamericanas, utilizarão as abreviaturas do Index Medicus Latinoamericano. Deve-se evitar o uso de observações não publicadas. O autor deve verificar as referências nas publicações originais.

**Artigos de publicações periódicas.** Autor ou autores do artigo. Título do mesmo. Título abreviado da revista, ano de publicação; volume: páginas. Mencionar-se-ão até seis autores. Quanto o artigo tenha sete ou mais, mencionar-se-ão os seis primeiros, seguidos da expressão latina *et al.*

**Livros e outras monografias.** Os dados bibliográficos ordenam-se, em geral, da seguinte maneira: Autor. Título. Subtítulo. Edição. Lugar de publicação (cidade): editorial. Ano; páginas ou volume.

**Autor pessoal.** Menciona-se o sobrenome do autor e a inicial do nome, tudo em maiúsculas. No caso de varios autores, mencionam-se todos separados por uma vírgula. A inicial do nome não leva ponto.

**Autor corporativo.** É a entidade responsável do trabalho. Menciona-se em seu idioma original, em forma desenrolada.

**Título e subtítulo.** Anotam-se tal como aparecem na publicação.

**Edição.** Indica-se em números arábicos, seguida da abreviatura *ed.* Exemplos: 5ª ed. 6ª ed. 5ª ed. Se é a primeira edição, não deve anotar-se.

**Pé de imprenta.** Lugar de publicação (cidade): editor (menciona-se o principal, eliminando palavras como Companhia, Limitada, e Filhos, etc.) e ano de publicação. Exemplo: México: Interamericana, 1976.

**Páginas.** Menciona-se com números arábicos e podem compreender: número total de páginas: 729 p., Páginas consultadas: 724–729 (724–9). Volume: v.5.

#### Parte ou capítulo de um livro.

A ordenação dos dados bibliográficos é a seguinte: Autor. Título. Edição. (Se é a primeira edição, não deve-se anotar). Lugar de publicação: editor, data: páginas. A entrada principal se faz pelo autor do capítulo, seguido do título e a continuação da referência completa do livro, precedida da expressão latina *in*.

#### Congressos, Conferências, Reuniões.

Entram-se pelo título do congresso, seguido do número, lugar de realização e data.

**Tabelas.**

Devem-se fazer em folha à parte, respeitando o dobro espaço, numeradas consecutivamente com números arábicos e com um título breve. Cada coluna deve levar um cabeçalho curto ou abreviado. As notas explicativas irão ao pé da página, o mesmo que a explicação das abreviaturas não conhecidas utilizadas em cada tabela. As tabelas citarão-se no texto em ordem consecutivo. Empleam-se dados de outras fontes, deve ser mencionado o agradecimento e o permissão.

**Fotografias.**

Serão bem nítidas, impressas em branco e preto ou escalas de cinza, adjuntando um arquivo correspondente em disquete ou CD, com uma resolução de saída de 300 dpi, em um tamanho maior ao de uma foto de 14 x 21 cm, em extensão .tif. As letras, números ou símbolos serão o suficientemente grandes (corpo 10) para que sejam legíveis após da redução. Os títulos e as explicações detalhadas irão à parte, nas legendas para ilustrações. Todas as ilustrações deverão ir numeradas e referidas no texto. Quando trate-se de microfotografias, sinalará-se a técnica utilizada, assim como a escala. Os símbolos ou letras devem-se contrastar com o fundo. No caso de enviar ilustrações ou fotografias em cores, os gastos de publicação irão por conta do autor, salvo que a revista considere imprescindível a inclusão das mesmas em cores.

**Legendas das ilustrações.**

As legendas devem-se escrever em dobro espaço, cada uma em página separada, com o número correspondente à ilustração. Quando utilizem-se símbolos, números ou letras para identificar parte da ilustração deve-se explicar claramente na legenda.

**Unidades de medida.**

As medidas de longitude, peso e volume devem-se informar em unidades métricas (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem-se referir em graus centígrados. A pressão arterial deve-se dar em milímetros de mercúrio. Nas medições hematológicas e bioquímicas há de emplear-se o sistema métrico segundo o sistema internacional de unidades (SI). Os editores podem solicitar que as unidades alternativas ou que não sejam do SI sejam acrescentadas pelo autor antes da publicação.

**Abreviaturas e siglas.**

Utilizar só a abreviatura padrão. Evitar as abreviaturas no título e no resumo. O término completo que está representado por uma abreviatura ou sigla deve proceder a seu primer uso no texto, a menos que seja uma unidade padrão de medida.

