

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

2022 | Abril

Volumen 60

Número 1

Páginas 1-92





Montevideo, abril de 2022

ARCHIVOS DE Ginecología y Obstetricia

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD GINECOTOCOLÓGICA DEL URUGUAY

www.ago.uy

2022; Volumen 60, Número 1: 1-92 • ABRIL • ISSN 0797-0803 (impresa) | ISSN 1510-8678 (electrónica)

EDITORIA: Dra. Natalia Pérez. Bvar. Artigas 1550; SGU. Montevideo. Secretarías de redacción: Dra. Florencia Feldman, Dra. Clara Olmedo

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SGU

Presidente: Dr. Claudio Sosa

Primer Vicepresidente: Dra. Ana Saldías

Segundo Vicepresidente: Dr. Edgardo Castillo

Secretaria: Dra. Natalia Pérez Pérez

Pro-Secretario: Dr. Arturo Achard

Tesorero: Dr. Gualberto Arribeltz

Pro-Tesorerera: Dra. Rosario Morán

Biblioteca/Public/Web: Dra. Claudia Torrado

Past President: Dr. Gerardo Vitoreira

SOCIEDADES ANEXAS DE LA SGU

Sociedad Uruguaya de Ginecología Oncológica

Presidente: Dr. Fernando Taranto

Sociedad Uruguaya de Salud Sexual y

Reproductiva – SUSSR-SGU

Presidente: Dra. Fernanda Gómez

Sociedad de Ecografía Ginecotocológica 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 Vitoreira Liard, Dr. Claudio Sosa,

Dra. Natalia Pérez Pérez

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 Milanesi

Dr. Mario Olazábal Calvete

Dr. Jaime Polto

Dr. José E. Pons

Dr. Ricardo Pou

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

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

AGO.UY

Patrocinantes

BAYER • GADOR

TRESUL • DKT

URUFARMA

Contenido

ARTÍCULO ORIGINAL

- Evaluación con técnicas de rutina e inmunohistoquímica de linfocitos infiltrando el tumor en cáncer de mama, pre y postratamiento 7
de la Peña S., Carbonati V., Bianco S., Cedeira M., Díaz G., Mazal D., Sica A., Caserta B.

REVISIÓN

- Endometriosis e infertilidad. Aspectos básicos para el abordaje inicial 19
Ángela Patricia Caicedo Goyeneche, Amanda Mantilla, Paula Camila Godoy Villamil, Stephanie Patricia Paba Rojas, Dannia Rosas Pabón

- Sífilis y herpes genital: diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura 37
Luciana Bertolino, Ma. Noel Pérez

- Monitoreo fetal: principios fisiopatológicos y actualizaciones 47
Paula Camila Godoy Villamil, Catalina Acuña Pradilla, Ángela Patricia Caicedo Goyeneche, Dannia Rosas Pabón, Stephanie Patricia Paba Rojas

CASO CLÍNICO

- Distrofia muscular congénita por déficit de merosina: presentación de un caso evaluado en etapa prenatal 71
Bárbara Lawlor Sclavo, Alejandra Tapié Nicolini, Soledad Rodríguez Masobrio, Soledad Bottaro, Verónica Fiol, Ana Bianchi, Víctor Raggio Risso

- Neoplasia trofoblástica gestacional: mola invasora. Reporte de un caso clínico 77
Gabriela Fontoura, Soledad Dotti, Estela Citrín

Queridos lectores:

Estamos publicando el primer número del año y quiero agradecer, antes que nada, a las dos colaboradoras del equipo editorial de la revista, Florencia Feldman y Clara Olmedo, con quienes hemos trabajado intensamente para concretar esta nueva edición de nuestra revista.

Hoy presentamos seis interesantes trabajos de investigadores nacionales e internacionales.

El primer artículo es sobre cáncer de mama, primer cáncer ginecológico de la mujer y sobre el cual todos los que trabajamos con ellas debemos estar al día en los conocimientos sobre el mismo. El equipo de la Dra. Caserta realizó el estudio de un factor pronóstico para el mismo: la infiltración linfocitaria, y hace un trabajo con un N pequeño pero significativo en nuestro medio. Podrán leer un artículo de investigación original y de excelente valor.

Del segundo al cuarto artículo son revisiones de la literatura. El segundo es una revisión en endometriosis e infertilidad —puesta al día sobre el diagnóstico y tratamiento de esta compleja patología—, un tema frecuente y de difícil manejo para todo el equipo multidisciplinario que trata a estas pacientes.

El tercero es una revisión que transmite la experiencia clínica de dos profesionales, de larga trayectoria en nuestro medio, abordando la patología del tracto genital inferior con una excelente documentación fotográfica de lesiones de sífilis y herpes que nos ayudarán a hacer el diagnóstico en nuestra práctica clínica. Una lectura obligada para quienes hacemos ginecología general y tenemos que saber diagnosticar y tratar estas lesiones.

El cuarto artículo trata un tema muy frecuente que desvela a los ginecólogos: el conocimiento del estado de la salud fetal. Las autoras realizaron una revisión sobre el monitoreo fetal, actualizando este tema con el objetivo de optimizar los procesos de toma de decisión en estos casos.

El quinto y sexto artículo son artículos de comunicación de casos muy interesantes, que vale la pena leer para actualizar información sobre los mismos. Uno es un raro caso de déficit de merosina en un feto, comentado por una médica genetista (lo que nos aporta un punto de vista diferente), y el otro de enfermedad trofoblástica gestacional. Los dos muy instructivos e importantes.

Por último, quiero invitarlos al congreso de la SGU: el 4 y 5 de noviembre de 2022, en el hotel Enjoy de Punta del Este. En esta ocasión será *sin costo para todos los socios de la SGU con un año de antigüedad*, con previa inscripción. Esto es muy innovador en nuestro medio y nunca se ha realizado en la SGU; además de una hermosa sede, el comité científico está organizando un programa de alto nivel con invitados nacionales y extranjeros por lo que esperamos la mayor concurrencia.

Me despido de ustedes y espero que disfruten este primer número de AGO 2022 como lo he hecho yo.



DRA. NATALIA PÉREZ
Editora AGO

Evaluación con técnicas de rutina e inmunohistoquímica de linfocitos infiltrando el tumor en cáncer de mama, pre y postratamiento

Soledad de la Peña, Verónica Carbonati, Stella Bianco, Mabel Cedeira, Gabriela Díaz, Daniel Mazal, Adela Sica, **Benedicta Caserta**

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama fue el más frecuentemente diagnosticado en mujeres en el año 2020. La clasificación tradicional del cáncer de mama, basada principalmente en las características clínico-patológicas y la evaluación de biomarcadores de rutina, puede no captar los variados cursos clínicos de los cánceres de mama indi-

viduales. La presencia de linfocitos infiltrando el tumor se ha estudiado para evaluar el valor predictivo y pronóstico en el cáncer de mama. Realizamos un análisis retrospectivo de linfocitos infiltrando el tumor, en biopsia core pretratamiento, y en neoplasia luego de la neoadyuvancia, según recomendaciones adaptadas del International Tumors Infiltrating Lymphocytes Working Group 2014. **Objetivos:** El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar si existen diferencias entre el análisis con técnicas de rutina de hematoxilina y eosina y técnicas de inmunohistoquímica. El objetivo secundario fue relacionar el porcentaje de linfocitos infiltrando el tumor con la respuesta a la neoadyuvancia. Se comparó el score de linfocitos infiltrando el tumor, con el grupo de carga tumoral postneoadyuvancia y con el grupo molecular subrogado. **Material y método:** Se analizaron materiales de archivo de 15 casos de pacientes con cáncer de mama, a las que se les realizó diagnóstico de cáncer en biopsia core de mama y lue-

Dpto. Anatomía Patológica y Citología. Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi". CHPR

Benedicta Caserta
<https://orcid.org/0000-0001-8446-3166>
Gabriela Díaz
<https://orcid.org/0000-0001-7035-446X>
Stella Bianco
<https://orcid.org/0000-0003-4098-9899>
Daniel Mazal
<https://orcid.org/0000-0001-8877-1472>
Verónica Carbonati
<https://orcid.org/0000-0002-0370-6813>
Mabel Cedeira
<https://orcid.org/0000-0002-9321-3763>
Soledad de la Peña
<https://orcid.org/0000-0003-2541-5184>
Adela Sica
<https://orcid.org/0000-0003-0819-0358>

Correo electrónico: benedicta.caserta@gmail.com

Recibido: 26/11/2021 Aceptado: 26/01/2022

go recibieron tratamiento neoadyuvante, en un periodo de dos años, estudiadas en el Departamento de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi", del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Se efectuó estudio macroscópico post tratamiento neoadyuvante, según método Residual Cancer Burden del MD Anderson Cancer Center, y se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. **Resultados:** En la mayoría de los casos hubo coincidencia del score de linfocitos infiltrando el tumor con tinciones convencionales y con inmunohistoquímica entre los patólogos que participaron de la evaluación. En 9 casos (60%) no hubo un cambio de score entre la biopsia core y la anatomía postneoadyuvancia. En 3 casos (20%) hubo una disminución del score de linfocitos infiltrando el tumor luego del tratamiento. En 2 casos (13%) subió el score y un caso (7%) fue no evaluable. Solo dos casos de nuestra casuística tuvieron alto score de linfocitos infiltrando el tumor, el cual disminuyó luego del tratamiento. Uno de ellos fue una respuesta patológica completa de un cáncer de mama triple negativo, el otro caso tuvo una respuesta patológica parcial **Discusión:** En nuestra casuística, no hubo prácticamente diferencias entre el score realizado con técnica convencional e inmunohistoquímica, por lo que junto a otros autores confirmamos que las técnicas de inmunohistoquímica para cuantificar linfocitos infiltrando el tumor, no son estrictamente necesarias en el diagnóstico de rutina. Sabemos que nuestra casuística no es estadísticamente significativa. A pesar de eso, destacamos igualmente que un caso triple negativo con score alto de linfocitos infiltrando el tumor en biopsia core, resultó una respuesta patológica completa coincidiendo con la literatura. La mayoría de los casos que se catalogaron como quimiorresistentes luego de la neoadyuvancia, presentaron bajo porcentajes de de linfocitos infiltrando el tumor y correspondieron a

luminales B Her positivos. Algunos autores describen que la presencia de linfocitos infiltrando el tumor se asocian con sobrevida libre de recaídas significativas en casos Her2 positivos con receptores negativos. **Conclusión:** Esta pequeña casuística de nuestro laboratorio, de referencia en patología mamaria, mostró una excelente correlación interobservador evaluando los linfocitos infiltrando el tumor. Si bien el pequeño grupo de casos es una limitación de nuestro análisis, la valoración de los linfocitos infiltrando el tumor es prometedora dado que se estudian hoy las posibilidades de inmunoterapia mediada por células T y B en cáncer de mama.

Palabras claves: cáncer de mama, linfocitos intratumorales, inmunohistoquímica, postneoadyuvancia, biomarcadores, microambiente inmune

Abstract

According to the World Health Organization, breast cancer was the most common cancer diagnosed in women in 2020. The traditional classification of breast cancer, based mainly on clinicopathological characteristics and routine biomarker evaluation, may not capture the varied clinical courses of individual breast cancers. The presence of lymphocytes infiltrating the tumor has been studied to assess its predictive and prognostic value in breast cancer. We performed a retrospective analysis of lymphocytes infiltrating the tumor in core biopsy and in neoplasia after neoadjuvant therapy according to recommendations adapted from the International Tumors Infiltrating Lymphocytes Working Group 2014. Objectives: The primary objective of our study was to assess whether there are differences between analysis with routine hematoxylin and eosin techniques and immunohistochemical techniques. The secondary objective was to relate the percentage of lymphocytes

infiltrating the tumor with the response to neoadjuvant therapy; comparing the score of lymphocytes infiltrating the tumor with the post-neoadjuvant tumor load group and with the surrogate molecular group. **Material and method:** Archive materials of 15 cases of breast cancer patients who were diagnosed with breast cancer in core breast biopsy and then received neoadjuvant treatment, from a two-year period of the Pathology and Cytology Laboratory of the Women's Hospital "Dra. Paulina Luisi", from the Pereira Rossell Hospital Center. A macroscopic study was carried out according to the Residual Cancer Burden of the MD Anderson Cancer Center RCB method, in the neoadjuvant post-treatment material and immunohistochemical techniques were performed. **Results:** In most cases there was coincidence in the score of lymphocytes infiltrating the tumor with conventional techniques and with immunohistochemistry among the pathologists who participated in the evaluation. In 9 cases (60%) there was no change in score between core biopsy and postneoadjuvant anatomy. In 3 cases (20%) there was a decrease in the score of lymphocytes infiltrating the tumor after treatment. In 2 cases (13%) the score increased, and one case (7%) was not evaluable. Only two cases of our casuistry had a high score of lymphocytes infiltrating the tumor, in both cases there was a decrease in the score after treatment. One of them was a complete pathological response of a triple negative breast cancer, the other case had a partial pathological response. **Discussion:** In our casuistry, there were practically no differences between the score made with conventional and immunohistochemical techniques, so together with other authors we confirm that immunohistochemical techniques to quantify lymphocytes infiltrating the tumor are not strictly necessary in routine diagnosis. We know that our casuistry is not statistically significant. Despite this, we

also highlight that a triple negative case with a high score of lymphocytes infiltrating the tumor in core biopsy resulted in a complete pathological response, coinciding with the literature. Most of the cases that were classified as chemoresistant after neoadjuvant treatment, presented low percentages of lymphocytes infiltrating the tumor and corresponded to positive luminal B Her, some authors describe that the presence of lymphocytes infiltrating the tumor is associated with relapse-free survival significant in Her2 positive cases with negative receptors. **Conclusion:** This small casuistry from our reference laboratory in breast pathology showed an excellent interobserver correlation evaluating the lymphocytes infiltrating the tumor. Although the small group of cases is a limitation of our analysis, the assessment of lymphocytes infiltrating the tumor is promising given that the possibilities of immunotherapy mediated by T and B cells in breast cancer are currently being studied.

Key words: breast cancer, intratumoral lymphocytes, biomarkers, postneoadyuvancia, immune microbial.

INTRODUCCIÓN

La OMS indica que el cáncer de mama fue el más frecuentemente diagnosticado en mujeres en el año 2020 y la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial.¹ La clasificación tradicional del cáncer de mama, basada principalmente en las características clínico-patológicas y la evaluación de biomarcadores de rutina, puede no captar los variados cursos clínicos de los cánceres de mama individuales. Recientes hallazgos moleculares agregaron importante información con respecto a las alteraciones genéticas subyacentes y los eventos biológicos en el cáncer de mama. La información proporcionó conocimientos sobre nuevas estrategias de trata-

miento, aunque aún se siguen haciendo esfuerzos para entender los mecanismos moleculares e inmunológicos que gobiernan el progreso y la respuesta a la terapéutica.

La importancia de la clasificación molecular basada en la expresión de genes de los tumores, radica en distinguir diferentes tipos de cáncer de mama con una historia natural diferente y a la vez permite el desarrollo de terapias específicas. Debido a la implicancia pronóstica y terapéutica de la clasificación molecular, se han descrito definiciones subrogadas usando *scores* semicuantitativos por inmunohistoquímica (IHQ) de diferentes parámetros como: el índice de proliferación, los receptores hormonales y la sobreexpresión de la proteína Her 2 neu, definiendo así tipos moleculares símil de cáncer de mama.² Por el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama se ha constatado que no todos los tumores de mama responden en igual medida a la quimioterapia o a la hormonoterapia. Por lo tanto, la elección del tratamiento dependerá del estadio del tumor, de si es inicial o localmente avanzado, del subtipo molecular, de la probabilidad de respuesta a la neoadyuvancia con quimioterapia o al tratamiento hormonal y de si la neoadyuvancia puede facilitar o permitir la conservación mamaria.

La respuesta o no respuesta al tratamiento neoadyuvante generalmente puede ser apreciada clínicamente y radiológicamente (respuesta clínica), generalmente evaluando el tamaño del tumor antes y después del tratamiento sistémico primario.³ Los cambios del tamaño tumoral no necesariamente tienen correlación con la respuesta patológica.⁴

Se define como respuesta patológica completa (RPC) a la ausencia de carcinoma invasor en la mama, por estudio histológico,

luego del tratamiento sistémico primario.^{3,4} La valoración de la enfermedad residual post neoadyuvancia mediante estudio histológico³ puede determinar la eficacia del efecto citotóxico del tratamiento y aumenta la información pronóstica.

Existen diferentes sistemas de evaluación de la respuesta patológica del cáncer de mama al tratamiento neoadyuvante en la literatura.^{3,4} Un ejemplo es el método de índice de carga tumoral residual (RCB), del MD Anderson Cancer Center⁵ donde a partir de parámetros morfológicos (tamaño del lecho tumoral, porcentaje de carcinoma invasor residual, porcentaje de carcinoma in situ residual, número de ganglios metastásicos y tamaño de la metástasis) se establece un modelo matemático creando un índice de carga tumoral en cuatro categorías (RCB 0 a RCB III) que presenta importante valor pronóstico.

El uso de este sistema requiere de una fórmula matemática cuyo cálculo se encuentra disponible en la página web del MD Anderson Cancer Center.⁶

Este método se utiliza en nuestro laboratorio de forma rutinaria para el estudio de la respuesta patológica a la neoadyuvancia en casos de cáncer de mama, desde el año 2009.

Con el avance del conocimiento, emerge especial atención en los linfocitos que infiltran el tumor de mama y su impacto en el pronóstico y respuesta a tratamientos.

El infiltrado de linfocitos en los tumores es hoy día un relevante indicador de la inmunidad neoplásica en tumores sólidos, tanto de cáncer de mama como otras neoplasias malignas.⁷ Los linfocitos infiltrando el tumor (TILs) se han estudiado para evaluar el valor predictivo y pronóstico en el cáncer de mama.^{1,7-10}

Recientes estudios demuestran que altas concentraciones de TILs predicen la posibilidad de una respuesta patológica completa luego de la neoadyuvancia y se asocia con una mejor sobrevida en los subtipos moleculares HER2 positivos y triple negativos.^{1,7-12} El papel de los TILs en los demás tipos moleculares de cáncer de mama está menos claro.

Se detectan TILs hasta en el 75% de los tumores de mama HER2 positivo en estadios tempranos, en el cáncer de mama triple negativo y menor proporción en subtipos luminales.^{11,12}

Se han reunido grupos de expertos internacionales para resolver si la evaluación de TILs en cáncer de mama se puede introducir en la práctica clínica de rutina a pesar de no haber un consenso sobre el reporte de los parámetros inmunológicos del tumor.^{7,13,14} El microambiente inmune en cáncer de mama tiene una variedad de fenotipos TILs y el rol de cada uno permanece controvertido. De cualquier modo, se reconoce que el 75% de los TILs en cáncer de mama son linfocitos T citotóxicos, así como también hay linfocitos T *helper* y *natural Killer*. Todos ellos pueden ser evidenciados con técnicas de inmunohistoquímica con marcadores específicos de línea T denominados pan T y también con diferentes marcadores de linaje.¹¹ Los linfocitos B han sido menos estudiados y se los ha relacionado con un seguimiento favorable en cáncer de mama inflamatorio.^{11,15}

Realizamos un análisis retrospectivo del score de TILs en cáncer de mama de pacientes a las que se les realizó biopsia core previa al tratamiento y en resecciones luego de la neoadyuvancia, según recomendaciones adaptadas del *International TILs Working Group*.^{2,13,15,16}

OBJETIVOS

El *objetivo primario* de nuestro estudio fue evaluar si existen diferencias entre el análisis de TILs con técnicas de rutina de hematoxilina y eosina (HyE) y técnicas de inmunohistoquímica (marcador panT: CD3)

El *objetivo secundario* fue relacionar el porcentaje de TILs con la respuesta a la neoadyuvancia; comparando el *score* de TILs con grupo RCB y con el grupo molecular subrogado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron materiales de archivo de 15 casos de pacientes con cáncer de mama de un período de dos años del Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi", del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Se incluyeron pacientes a las que se les realizó diagnóstico de cáncer de mama en biopsia core de mama y recibieron luego tratamiento neoadyuvante.

Se efectuó estudio macroscópico según método RCB⁶ en el material postratamiento neoadyuvante, con documentación y mapeo del lecho tumoral residual y lectura de láminas histológicas por dos patólogos. Todos los especímenes de biopsia y resecciones postneoadyuvancia se fijaron en formol buffer al 10% y se procesaron en forma rutinaria.

Se realizaron técnicas de IHQ e hibridación *in situ* (ISH) en casos dudosos de HER2, para subtipificar en los diferentes subtipos moleculares similar a los tumores, siguiendo los criterios de St Gallen, 2013.² Las técnicas de IHQ se realizaron en cortes de 5 micras levantados en láminas cargadas, de biopsias y de resecciones, incluidas en parafina.

Se enfrentan a anticuerpos de receptores de estrógenos (clonaSP1) y progesterona (clona SP2), HER2 (clona A0485) y Ki67(clona MIB1). Además, al material de biopsia core y resecciones de neoplasia de mama postneoadyuvancia, también se le realizó técnica de IHQ con anticuerpo CD3 (pan T) (clonaPS1) (Biocare), según recomendaciones del fabricante.

Se utilizó sistema de detección secundario Envision (DAKO). Cromógeno diaminobencidina (DAB) (DAKO) y contra tinción con hematoxilina de Mayer.

Se evaluaron por varios patólogos los TILs, en el estroma tumoral, en láminas teñidas con HyE y en láminas con CD3 teñidas con DAB, usando microscopios ópticos de luz, en campos de 400x.

ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO

La evaluación de parámetros macroscópicos y microscópicos permitió clasificar los casos postneoadyuvancia en: RCB 0: respuesta patológica completa (RPC), RCB I: mínima enfermedad residual, RCB II: moderada enfermedad residual, RCB III: extensa enfermedad residual (quimioresistencia).⁶

Los TILs se definieron como el porcentaje de células mononucleares en el estroma tumoral, y se usaron tres *scores*, adaptados de los criterios del *International TILs Working Group*:¹³

Score 1; 0-10%: infiltrado mononuclear leve en el estroma intratumoral.

Score 2; 11 a 40% moderado infiltrado.

Score 3; 41 a 100% intenso infiltrado mononuclear en el estroma intratumoral.

No fueron incluidas las áreas de lóbulos normales, carcinoma *in situ*, necrosis, áreas con artefactos por electrofulguración, áreas de fibrosis, áreas hialinizadas ni regresivas

postneoadyuvancia, ni se tomó en cuenta el *hot spot* para el estudio de TILs.

RESULTADOS

(Cuadro 1).

En la mayoría de los casos hubo coincidencia del *score* de TILs con estudio convencional e inmunohistoquímica entre los patólogos que participaron de la evaluación (figura 1); en 14 de las 15 biopsias y en 13 de las 15 piezas postneoadyuvancia.

En 9 casos (60%) no hubo un cambio de *score* entre la biopsia core y la anatomía postneoadyuvancia. En tres casos (20%) hubo una disminución del *score* TILs luego del tratamiento.

En dos casos (13%) subió el *score* y un caso (7%) fue no evaluable.

Sólo dos casos de nuestra casuística tuvieron *score* 3 de TILs, en los dos casos hubo disminución del *score* luego del tratamiento. Uno de ellos fue una respuesta patológica completa de un cáncer de mama triple negativo, el otro caso tuvo una respuesta patológica parcial (RCB II).

DISCUSIÓN

El estudio y reporte de TILs en cáncer de mama se recomienda por el 66% de los panelistas en el consenso de St. Gallen del año 2019.^{2,17}

Actualmente, la OMS recomienda la utilización de la metodología que hemos usado en este estudio, como punto de partida pragmático para mejorar la reproducibilidad de estudios de TILs en cáncer de mama.^{1,7,13}

El uso de software de conteos de TILs parece ser promisorio y está aún en desarrollo.^{1,7,14}

Como indica la literatura, los TILs en ca-

Cuadro 1.

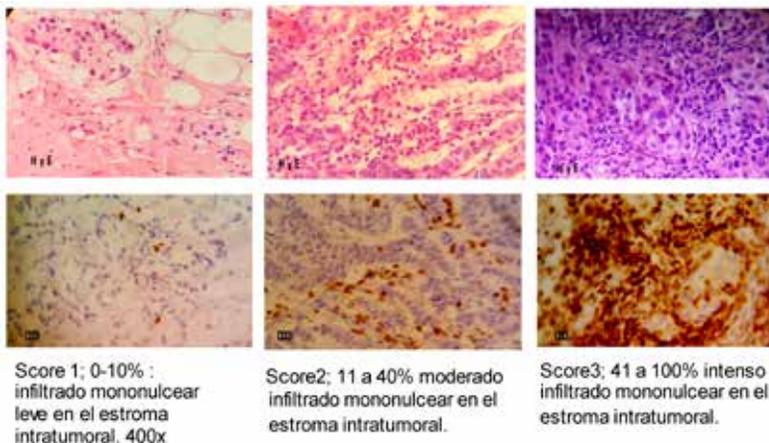
Comparativo de los casos estudiados

Caso	TILs en Bp, H y E	TILs Bp, CD3	TILs en AP, H y E	TILs en AP, CD3	RCB	Tipo Molecular similar
1	2	2	1	1	II	LB
2	2	2	2	3	II	LBHer
3	1	1	2	2	II	LB
4	1	1	1	1	II	LBHer
5	2	2	N/E	N/E	II	LBHer
6	3	3	1	1	II	TN
7	1	1	1	1	III	LA
8	1	1	1	1	III	LBHer
9	1	1	2	2	III	LBHer
9	1	3	3	3	III	LBHer
11	1	1	1	1	III	LB
12	1	1	1	1	II	LA
13	2	2	2	2	II	Her
14	3	3	1	1	0	TN
15	2	2	2	2	III	LBHer

Bp: biopsia core de mama, H y E: hematoxilina y eosina, AP: pieza de resección, RCB: Residual cancer burden, LA: luminal A, LB: luminal B, LBHER: luminal B her2 positivo, Her: Her 2 positivo; TN: triple negativo, N/E: no evaluable

Figura 1.

Ejemplos de scores de TILs con HyE e IHQ (CD3)



sos de cáncer de mama se pueden evaluar en el estroma tumoral,^{7,12} por lo cual una sección representativa del tumor por caso, a 400x, fue suficiente para los propósitos de nuestro trabajo, tanto en biopsia como en el material postneoadyuvancia.

En nuestra casuística, no hubo prácticamente diferencias entre el *score* realizado con HyE y con CD3. Esto concuerda con lo informado por otros autores que comparten que las técnicas de IHQ para cuantificar TILs no son estrictamente necesarias en el diagnóstico de rutina.⁷

Evaluar TILs con técnica de H y E es entonces un método recomendado y no requiere técnicas adicionales en un laboratorio de anatomía patológica convencional.

Los TILs tienen relación pronóstica con los diferentes subtipos moleculares de mama.¹⁸⁻²⁰

Sabemos que nuestra casuística no es estadísticamente significativa, a pesar de eso, destacamos igualmente que un caso TN con *score* 3 en biopsia core resultó una respuesta patológica completa (RCB0), coincidiendo con la literatura.

En la casuística presentada, en otro caso triple negativo, el contingente de TILs disminuyó luego de la neoadyuvancia y resultó en una respuesta patológica parcial (RCBII).

La mayoría de los casos que se catalogaron como quimioresistentes luego de la neoadyuvancia (RCBIII) presentaron bajo porcentajes de TILs y correspondieron a luminales B Her positivos.

Existen pocos reportes en la literatura que estratifiquen los tumores HER2 positivos con estudios de TILs, en tumores receptores positivos o negativos. Algunos, sin embargo, muestran datos que sugieren que el infiltrado inmune en cáncer de mama HER2 positivos puede estar influenciado por el es-

tado hormonal, más que por la sobreexpresión de la proteína HER2.

Se observó que los TILs se asocian con sobrevida libre de recaídas significativa en casos HER2 positivos con receptores negativos y no así en casos HER2 positivos receptores positivos.¹⁹

CONCLUSIÓN

Esta pequeña casuística de nuestro laboratorio de referencia en patología mamaria mostró una excelente correlación interobservador evaluando TILs. Nos permitió valorar la utilidad de las recomendaciones del *International TILs Working Group* en la práctica diaria, realizando la inclusión del estudio de TILs con HyE en el reporte de anatomía patológica en casos de cáncer de mama.

Si bien el pequeño grupo de casos se una limitación de nuestro análisis, la valoración de TILs es prometedora dado que se estudian hoy las posibilidades de inmunoterapia mediada por células T y B en cáncer de mama. Esto nos estimula a seguir ampliando nuestra serie y el estudio de marcadores de linaje por métodos inmunohistoquímicos para dichos infiltrados.

Bibliografía

- 1 WHO Clasificación de tumours. Editorial board. Breast tumours. International Agency for Reserch on Cancer; 2019 (WHO Clasificación de tumours series, 5th ed. vol 2) Disponible en: <https://publications.iarc.fr/581>.
- 2 Goldhirsch P, Winer, A. S. Coates et al. Personalizing the treatment of women with early breastcancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 Ann. Oncol. 24: 2206–2223.
- 3 Lester S. Pathologic evaluation of breast cancer after neoadjuvant therapy. 2007. Breast Pathol 4-5.
- 4 Sahoo S and Lester S. Pathology of breast carcinomas after

- neoadjuvant chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. 2009 Arch. Pathol. Lab. Med. 133.
- 5 Symmans WF, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. 2007.J. Clin. Oncol. 25.
- 6 MD Anderson Cancer Center Disponible en: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>
- 7 HendryS, Salgado R, Gevaert Th. Assessing tumor lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standadized method from the internaconal immuno oncology biomarkers workin group . Part 1 assesing the hshot immune reponse, TILs in invasives breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastasisc tumor deposits and areas for further research. 2017. Adv.Anat.Pathol 24(5): 235-251.
- 8 Köning L, Mairinger F, Hoffmann O et al. Dissimilar patterns of tumor-infiltrating immune cells at the invasive tumors front and tumor center are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. 2019. BMC Cancer 19:120.
- 9 Ruan M, Tian T, Rao J et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocites to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers.2018 Diag. Pathol. 13: 66.
- 10 Kwan HL et al.The prognostic and predictive value of tumors infiltrating lymphocytes and hematology parameters in patients with breast cancer. 2018.Cancer 18: 938.
- 11 Gao G, Wang Z, Qu X et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in patients with triple negative breast cancer: systematic review and meta-analysis.2020. BMC Cancer 20:179.
- 12 Gao Z, Li C, Liu M et al. Predictive and pronostic role of tumour infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: meta-analysis. 2020. BCM Cancer 20: 1150.
- 13 Salgado et al. The evaluacion tumor- infiltrating lymphocites (TILs) in breast cancer: recomendations by an International TILs Working group 2014. 2014 Ann. Oncol. 26: 259-271.
- 14 Shen M et al. New insights into tumor infiltrating B lymphocytes in breast cancer: clinical impacts and regulatory mechanims. 2018. Front. Immunol. 9: 470.
- 15 Denkert C, Wienert S, Poterie A et al. Standardized evaluation of tumor oinfiltrating lymphocytes in breast cancer: results of ring studies of the international immuno-oncology biomarker workin group.2016. Mod. Pathol. ;29, 1155-1164.
- 16 Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendatio to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinma in situ: an report of the International Immuno -oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. 2018. Sem Cancer Biol 52:16 -25.
- 17 Balic M et al. St Gallen/ Vienna 2019: a brief summary of the consensus discussion on thje optimal primary breast cancer treatment. 2019. Breast Care 4: 1-8.
- 18 Würfel et al Tilgen: a program to investigate targets breast cancer patients-first results on the influence of tumor infiltrating lymphocites. 2018. Breast Care 13: 8-14.
- 19 Stanton S,and Disis M. Clinical significance of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer 2016. J. Immunol.Therap. Cancer 4:59.
- 20 Yang X, Yang W and Shui R. Evaluation of the predictive and prognostic values of stromal tumor infiltrating lymphocytes in Her2 positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. 2018. Target Oncol 13(6):757-767.

Slinda®

DROSPIRENONA 4 mg
LIBRE DE ESTRÓGENO

Innovación en anticoncepción



24 + 4

DOP
ÚNICA DROSPIRENONE
ONLY PILL



APROBADO POR

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

-  Sólida eficacia anticonceptiva equivalente a los AOC.
-  Seguridad comprobada.
-  Único anticonceptivo aprobado en adolescentes.
-  Excelente control de ciclo. Sangrados predecibles.
-  Beneficios más allá de la anticoncepción.



Slinda.uy



ANTICONCEPTIVOS
Urufarma



Líder mundial
en anticoncepción

Anticoncepción para cada mujer



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

XIX Congreso Uruguayo de
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



*“Salud de la mujer: un reencuentro
que nos lleva a la excelencia”*

03 al 05 Noviembre 2022
Hotel Enjoy, **Punta del Este**



WWW.CGINE2022.ORG
cgine2022@grupoelis.com.uy

Endometriosis e infertilidad. Aspectos básicos para el abordaje inicial

Ángela Patricia Caicedo Goyeneche¹, Amanda Mantilla², Paula Camila Godoy Villamil³, Stephanie Patricia Paba Rojas³, Danna Rosas Pabón³

Resumen

Introducción. La asociación entre endometriosis e infertilidad está claramente definida en la literatura, establecer la relación fisiopatológicas entre estas enfermedades dado el impacto que generan en la calidad de vida es un tema de interés en ginecología. Esta revisión busca entender los mecanismos fisiopatológicos de la endometriosis asociada a infertilidad, con el fin brindar al lector herramientas para comprender

esta enfermedad, su abordaje inicial y las posibilidades terapéuticas que puede ofrecer a estas pacientes de acuerdo con la evidencia disponible.

Material y métodos. Se realizó una revisión sistemática de artículos de revisión y ensayos clínicos en bases de datos como PubMed, UpToDate, Medline, ProQuest, Cochrane. Además, se revisaron las actualizaciones en el tema de entidades como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE).

Resultados. De los 611 artículos encontrados se excluyeron 554 por duplicidad o por no cumplir con los criterios de inclusión u objetivos de esta revisión. Este artículo se sustenta en 57 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda y estaban registrados en revistas indexadas.

Conclusiones. La fisiopatología de la endome-

1. Residente de Ginecología & Obstetricia de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia
2. Médico Especialista en Ginecología & Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander. Docente titular de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
3. Residente de Ginecología & Obstetricia de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
4. Estudiante de pregrado V año de medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
5. Estudiante de pregrado V año de medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

Ángela Patricia Caicedo Goyeneche: 0000-0002-5089-8272
Amanda Mantilla

Paula Camila Godoy Villamil: 0000-0002-7764-8660

Stephanie Patricia Paba Rojas: 0000-0002-0777-1188

Danna Rosas Pabón: 0000-0002-5584-9883

Correo electrónico: drosas852@unab.edu.co

Recibido: 5/12/2021 Aceptado: 2/3/2022

triosis aún no es del todo clara, sin embargo, los avances en materia han permitido comprender mejor esta patología y su relación con infertilidad. Es importante realizar diagnósticos oportunos y abordajes terapéuticos apropiados, de acuerdo a las condiciones clínicas, deseos y posibilidades de las pacientes y su entorno.

Palabras claves: Endometriosis, infertilidad, factores de riesgo, cirugía, tecnología de reproducción asistida, inseminación intrauterina, fertilización in vitro, inyección intracitoplasmática de espermatozoides

Abstract

Introduction. The association between endometriosis and infertility is clearly defined in literature, establishing the pathophysiological relationship between these diseases given the impact they generate on quality of life is a topic of interest in gynecology. This review seeks to understand the pathophysiological mechanisms of endometriosis associated with infertility, in order to provide the reader with tools to better understand this disease, its initial approach and the therapeutic possibilities that it can offer to these patients according to the available evidence.

Material and methods. A systematic review of review articles and clinical trials was carried out in databases such as PubMed, UpToDate, Medline, ProQuest, Cochrane. In addition, updates on the subject of entities such as the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), National Institute of Health and Care Excellence (NICE) were reviewed.

Results. Of the 611 articles found, 554 were excluded due to duplication or because they did not meet the inclusion criteria or the objectives

of this review. This article is based on 57 articles that met the search criteria and were registered in indexed journals.

Conclusions. The pathophysiology of endometriosis is still not entirely clear, however, advances in the field have allowed a better understanding of this pathology and its relationship with infertility. It is important to carry out timely diagnosis and appropriate therapeutic approaches, according to the clinical conditions, wishes and possibilities of the patients and their environment.

Key words: : Endometriosis, infertility, risk factors, surgery, assisted reproductive technology, intrauterine insemination, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una de las áreas de mayor estudio en ginecología en los últimos años al ser una entidad causante de dolor pélvico crónico e infertilidad, con gran impacto en la calidad de vida de las pacientes. Su diagnóstico requiere la visualización directa de las lesiones a través de procedimientos quirúrgicos confirmados o no con el resultado histopatológico¹, sin embargo, existen características clínicas que orientan al diagnóstico y permiten su manejo previo a la progresión de síntomas. Es importante resaltar su asociación con infertilidad: La prevalencia de endometriosis en mujeres infértiles alcanza el 50% y llega hasta 80% en mujeres con infertilidad inexplicada.²

Esta revisión busca establecer los factores fisiopatológicos que sustentan la asociación entre estas dos entidades para comprender mejor el grado de afección, abordaje y manejo adecuado de esta patología en pro de mejorar la calidad de vida de es-

tas pacientes, en especial aquellas en edad reproductiva y con deseos de concepción, y quienes no lograrlo se asocia a un impacto negativo en su salud, incluyendo su salud mental.³

Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a través de la búsqueda activa de artículos de revisión y ensayos clínicos en las bases de datos PubMed, Medline, ProQuest, Cochrane y UpToDate. Además, se revisaron las actualizaciones en el tema de entidades como la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE), Colegio americano de ginecología y obstetricia (ACOG), Federación internacional de ginecología y obstetricia (FIGO) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE). Se incluyeron artículos en español e inglés. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos Mesh: endometriosis, infertility, risk factors, surgery assisted reproductive technology, intrauterine insemination, in vitro fertilization e intracytoplasmic sperm injection.

RESULTADOS

De la búsqueda realizada se obtuvieron 611 artículos de los que se excluyeron 554 por duplicidad o por no cumplir con los criterios de inclusión u objetivos de esta revisión. Este artículo se sustenta en 57 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda y estaban registrados en revistas indexadas.

DISCUSIÓN

Definiciones y epidemiología

La endometriosis es una enfermedad cró-

nica, benigna, de tipo inflamatorio y dependiente de estrógenos caracterizada por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina.⁴ Estas lesiones se localizan típicamente en pelvis, pero pueden ubicarse en múltiples sitios, incluidos intestino, diafragma, cerebro y cavidad pleural.⁵ El tejido endometrial ectópico y el proceso inflamatorio subsecuente se manifiestan principalmente como dolor pélvico crónico e infertilidad.⁶ La prevalencia de endometriosis es incierta, sin embargo, diversos estudios poblacionales han encontrado que varía entre el 0.8% al 10% en mujeres en edad reproductiva, es decir aproximadamente 176 millones de mujeres en todo el mundo.^{1,7,8}

Es difícil establecer el diagnóstico de esta patología ya que es requisito la visualización quirúrgica de las lesiones, que pueden confirmarse o no con el reporte histopatológico. Además, existe un periodo de retraso diagnóstico de hasta 7 años secundario a la presentación clínica variable de esta enfermedad: en etapas iniciales hasta 7% de las pacientes pueden ser asintomáticas y el diagnóstico se realiza en procedimientos quirúrgicos abdominales por causas no relacionadas e incluso procedimientos no ginecológicos; otro grupo de pacientes son diagnosticadas por estudios de dolor pélvico crónico o infertilidad.

Casi dos tercios de las pacientes afectadas por esta patología son adolescentes, en las que las manifestaciones clínicas más frecuentes son la dismenorrea y el dolor pélvico crónico, en la mayoría de casos refractarios a manejo analgésico con antiinflamatorios no esteroideos. La prevalencia de endometriosis en adolescentes con dolor pélvico crónico varía entre 25 al 50%, y hasta 75% de las adolescentes que no responden a trata-

miento médico ante la clínica de dolor.⁹

La infertilidad se define como la incapacidad de concepción de una pareja después de 12 meses de relaciones sexuales regulares (mínimo 3 veces por semana) sin uso de métodos anticonceptivos en mujeres menores de 35 años, y después de 6 meses en aquellas pacientes de 35 años o más.¹⁰ Su prevalencia oscila entre 9 al 18% de la población general y requiere la implementación de técnicas de reproducción asistida (TRA). Según el informe nacional de la Sociedad para Tecnología en reproducción asistida, en 2017 se iniciaron cerca de 248,086 ciclos para recuperación, descongelación de óvulos y transferencia de embriones congelados,¹¹ lo que demuestra un aumento progresivo en la población que se somete a dichos procedimientos en búsqueda de una concepción exitosa.

La asociación entre endometriosis e infertilidad es irrefutable: la prevalencia de endometriosis en mujeres con infertilidad llega hasta un 50% y alcanza 80% en mujeres con infertilidad inexplicada. Las tasas de fecundidad reducida en este grupo poblacional oscilan entre el 20-25% vs. 2-10% en mujeres sanas en edad reproductiva.^{2,13} Reconocer la asociación entre estas dos entidades es importante dadas las complicaciones asociadas, entre ellas, aumento significativo en tasas de trastornos psiquiátricos, riesgo de cáncer de mama y ovario, aumento en reportes de cáncer de endometrio, disfunción metabólica y riesgo cardiovascular.¹²

Factores de riesgo asociados

Los factores de riesgo tenidos en cuenta a través de los diversos estudios hasta el momento incluyen: exposición prenatal a dietilbestrol, bajo peso al nacer, menarquia temprana, menopausia tardía, ciclos menstrua-

les cortos (asociados a mayor tiempo de exposición a estrógenos), nuliparidad, sangrado menstrual abundante, obstrucción al flujo menstrual, índice de masa corporal disminuido y el consumo de carnes rojas y grasas trans. Se ha determinado una mayor incidencia de endometriosis en mujeres de raza blanca y asiáticas en comparación con mujeres hispanas o afrodescendientes.^{2,8,14,15} Recientemente se ha descrito la exposición a abuso físico o sexual severo en la niñez o adolescencia como un factor de riesgo, según Harris et al, las mujeres con abuso crónico severo de múltiples tipos tienen un riesgo del 79% de endometriosis confirmada por laparoscopia (IC95%: 1,44 - 2,22).¹⁶

Se reconocen como factores protectores la multiparidad, intervalos prolongados de lactancia materna, la menarquia tardía (definida como menarquia después de los 14 años), y el consumo de frutas, verduras y ácidos grasos omega 3 de cadena larga.^{17,18} Estos factores se presentan durante distintas etapas de la vida de la mujer tal como se especifica en la Figura 1.

Patogenia

Uno de los primeros autores en reconocer esta patología fue Sampson en 1927, quien describió la endometriosis como la presencia de implantes ectópicos menstruales que llegaban a cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio.¹⁹ Desde entonces se han propuesto múltiples teorías para comprender mejor la enfermedad y lograr un enfoque terapéutico asertivo, sin embargo, los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad aún no son del todo claros.

Las teorías etiológicas aceptadas actualmente sugieren una interacción genética y ambiental, la existencia de polimorfismos

genéticos que podrían aumentar el riesgo de la enfermedad y alteraciones importantes en el sistema inmunológico, incluyendo los factores ambientales como la exposición a toxinas ambientales, que permitiría la persistencia de implantes endometriósicos en el revestimiento peritoneal.^{4,20} De manera breve se describirán cada uno de los factores patogénicos hasta el momento estudiados enfatizando en aquellos asociados a infertilidad.

Teoría de la implantación: describe la existencia de flujo retrógrado a través de las trompas de Falopio hacia la cavidad peritoneal que genera la mezcla de sangre producto de la menstruación y tejido endometrial. Brosens y Benagiano plantearon que el primer episodio de flujo retrógrado sucede al nacer cuando ocurre sangrado por privación hormonal que asociado al cierre del orificio cervical interno y al espesor del moco cervical, no puede drenar de forma normal hacia exterior y pasa a cavidad abdominal a través de las trompas de Falopio para generar implantes ectópicos que permanecerán inactivos hasta la producción de hormonas sexuales en la pubertad.²¹ Estos implantes generan reacciones inflamatorias que se cronifican y provocan adherencias pélvicas, dolor e infertilidad.⁷

Teoría celómica: descrita como la metaplasia celómica, en la cual células residuales de la migración embrionaria del conducto Müller mantienen la capacidad de convertirse en lesiones endometriósicas bajo la influencia de estrógenos. Aquí se describen además los procesos metaplásicos inducidos por sustancias químicas disruptoras endócrinas que generan transformación de tejido peritoneal normal a tejido endometrial ectópico. Algunos investigadores sugieren que las células madre progenitoras extrauterinas deri-

vadas de médula ósea son posibles fuentes de tejido endometriósico ectópico, esto explicado por que estas células poseen un fenotipo denominado "más agresivo" con mayor potencial de proliferación e invasión, intensificado por los procesos inflamatorios locales.^{2,22}

Teoría de la metástasis benigna: describe que la presencia de implantes endometriales en tejido peritoneal o fuera de él, se producen por diseminación de células endometriales por vías hematógenas o linfáticas. Esta teoría fue demostrada tras la identificación de flujo linfático desde el cuerpo uterino hacia ovarios que sería fundamental en la endometriosis ovárica, y el hallazgo de tejido endometrial en 6 al 7% de las pacientes sometidas a linfadenectomía. Esta teoría también explica la presencia de tejido endometrial ectópico en estructuras fuera de la pelvis como hueso, pulmón y cerebro.^{23,5} A partir de estas teorías surgen procesos asociados al desarrollo de la patología, como se demuestra en la Figura 2.

Procesos fisiopatológicos asociados al desarrollo de endometriosis e infertilidad

Las lesiones endometriósicas superficiales y profundas se mantienen mediante mecanismos que interactúan de forma estrecha para facilitar el desarrollo de la enfermedad y las manifestaciones clínicas asociadas, entre ellas la infertilidad.

Enfermedad inflamatoria: en la endometriosis aumentan las concentraciones de células inflamatorias en cavidad peritoneal, esto predispone inicialmente a una reacción inflamatoria aguda que se asocia a reclutamiento y activación de subconjuntos de linfocitos T helper tipo 1, que contribuyen a la formación de adherencias peritoneales, y

linfocitos T reguladores.²⁴ Posteriormente incrementa la secreción de macrófagos activados, la producción de una proteína similar a la haptoglobina que se une a macrófagos y reduce su capacidad fagocítica, y hay un considerable aumento en la producción de IL-6 que en concentraciones elevadas inhibe la motilidad de los espermatozoides. La presencia del factor inhibidor de la migración de macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1b, IL-6 e IL-8 contribuye al daño espermático. También se ha descrito en pacientes infértiles con endometriosis un incremento notorio en la producción de enzima metabolizadora de AMPc y citocinas reguladas por fosfodiesterasa 4 (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, IL1B, TNFA).^{7,13} Se ha demostrado la existencia de una producción marcadamente aumentada de citocinas pertenecientes a la respuesta inflamatoria tipo I (CXCL10, IFN- α y TNFA) y tipo II (IL4, IL5 e IL13), así como citocinas con funciones en la migración de monocitos y macrófagos en el sitio inflamatorio (CCL2, CCL3, CCL4 y CCL5) por células endometriales eutópicas no inmunes, lo que sugiere un estado denominado “nicho inflamatorio hiperactivo” en la ecología endometrial de pacientes con infertilidad, generando finalmente un endometrio hostil para la implantación embrionaria.²⁴ Además, el estrés oxidativo, las prostaglandinas y las citocinas pueden interferir con la interacción entre espermatozoides y ovocitos, afectar el desarrollo del embrión y dificultar la implantación.²⁵

Supervivencia de las células endometriales: se logra a través de la sobrerregulación del gen antiapoptótico BCL-2 en endometrio eutópico y ectópico de mujeres afectadas. La disminución de la apoptosis contribuye al aumento de la proliferación de las células endometriales. Adicionalmente, se ha docu-

mentado pérdida de heterocigosidad y mutación somática del gen supresor de tumores PTEN en el 56% de las mujeres con endometriosis y el 21% de los quistes endometriales solitarios del ovario; y la existencia de procesos de metilación aberrante del ADN de los promotores de genes cuyos productos son críticos para la respuesta normal ante el influjo progestágeno a nivel endometrial. En estas pacientes también son conocidos los factores asociados a resistencia a la progesterona, característica de los implantes ectópicos, y que sugieren desempeñar un papel en la disfunción ovárica y tubárica.^{4,26} Según Nyholt et al., la endometriosis es un “trastorno ginecológico hereditario dependiente de hormonas”, en su estudio se han identificado cinco nuevos loci relacionados con el riesgo de desarrollar endometriosis, todos ellos asociados con la vía de esteroides sexuales, así se estableció la importancia de un locus de susceptibilidad en las regiones del cromosoma 10q26 y 7p15 asociado al desarrollo de esta entidad.⁷

Dependencia a estrógenos y resistencia a progesterona: la alteración hormonal influye en la capacidad de las células endometriales de adherirse al mesotelio, además de evitar el aclaramiento inmunomediado secundario a la expresión aumentada de la enzima aromatasa en dichas células, esto incrementa las concentraciones de prostaglandina E2. Adicionalmente, estas células presentan patrones de resistencia a la progesterona con desregulación de genes sensibles a esta hormona que implica eventos de transición incompleta desde la fase proliferativa a secretora, implicados en la supervivencia de las células endometriales eutópicas, la implantación del endometrio refluído y parte de la fisiopatología asociada a la infertilidad.²⁷

Adhesión, invasión de las células endome-

triales, evasión del aclaramiento inmunológico: la endometriosis es un trastorno benigno, sin embargo el proceso de adhesión a la superficie de las células mesoteliales del peritoneo comparte características de malignidad; para ello se han descrito diversos aspectos a tener en cuenta: una condición hereditaria o adquirida del peritoneo puede predisponer a la inserción e invasión transmesotelial por células endometriales refluídas, explicando que un mesotelio intacto actúa como una barrera protectora, mientras que uno lesionado facilita la implantación de las células endometriales al expresar diversas citoquinas pro inflamatorias y factores de crecimiento y presentar un desequilibrio entre metaloproteinasas e inhibidores tisulares de metaloproteinasas que contribuyen a la ruptura de la matriz y la invasión celular. Al mismo tiempo, las células endometriales eutópicas adquieren la capacidad de evadir al sistema inmune a través de alterar funciones propias de las células asesinas naturales (NK) secundario a la expresión en dichas células de moléculas de adhesión celular 1 (ICAM-1), brindándoles un estado inmunológico privilegiado.²⁸

Neuroangiogénesis, vasculogénesis y crecimiento lesional: dado que el microambiente peritoneal es relativamente avascular en comparación con el endometrio eutópico, es necesario un abundante suministro vascular para el desarrollo y el sustento de las lesiones endometriósicas, esto se logra mediante procesos de neoangiogénesis y reclutamiento capilar. Las lesiones endometriósicas además generan procesos neuroangiogénicos que contribuyen a las manifestaciones clínicas de dolor. Estos procesos son mediados por citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-8 que facilitan la expresión del factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF), angiotensina, factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, factor inhibidor de la migración de macrófagos y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) que tiene acción anti apoptótica y podría mejorar la supervivencia celular.^{29,30}

La interacción entre estos factores descritos culmina en la génesis de la infertilidad asociada a endometriosis, los procesos inflamatorios intraperitoneales crónicos relacionados, y la formación de adherencias pélvicas que pueden obliterar el fondo de saco uterino o distorsionar marcadamente la anatomía pélvica resultando en infertilidad secundaria a la oclusión de los ostium tubáricos, que compromete el paso de los espermatozoides y se agrava aún más por la inclusión de los ovarios en adherencias. El proceso inflamatorio local a través de la secreción de citoquinas está implicado en una respuesta ovárica reducida en los folículos adyacentes a los endometriomas, la inhibición en la motilidad de los espermatozoides, e incluso se ha demostrado que contribuyen al daño del ADN espermático.^{7,31}

La disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico contribuye a la infertilidad en pacientes que presentan una fase folicular prolongada, niveles bajos de estradiol sérico y disminución en la concentración máxima de hormona luteinizante, esto genera una foliologénesis alterada, disminución en la calidad de los ovocitos y/o reducción en la receptividad endometrial. La disminución de receptores de progesterona en el endometrio puede causar resistencia a la progesterona con aumento de la actividad estrogénica que induce respuestas inflamatorias en el tejido endometriósico. Los folículos sufren un proceso de luteinización, pero no se rompen y no se libera el óvulo, una condición denominada síndrome del folículo no roto lu-

teinizado (LUF) que contribuye a la patogenicidad. También hay alteraciones estructurales en el tejido ovárico periférico de un endometrioma como menor densidad folicular, mayor fibrosis y pérdida del estroma cortical específico que alteran la peristalsis útero-tubárica y afectan el transporte de gametos y embriones.^{28,32} (Tabla 1).

Tabla 1.
Resumen causas de reducción de la fertilidad en mujeres con endometriosis.

Posibles causas de la reducción de la fertilidad en mujeres con endometriosis
Adherencias
Inflamación intraperitoneal crónica
Foliculogénesis alterada
Folículo no roto luteinizado
Defectos de la fase lútea
Resistencia a la progesterona
Efectos perjudiciales sobre los espermatozoides
Anticuerpos anti-endometriales
Motilidad disfuncional útero tubárica

Modificado de: Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017; 96(6):659–67.

Enfoque clínico y diagnóstico de la paciente con endometriosis e infertilidad

El dolor es una de las manifestaciones cardinales en la endometriosis, siendo la dismenorrea el síntoma más reportado (cerca del 62% de las pacientes), seguido de dolor pélvico crónico (57%), dispareunia profunda (55%), molestias intestinales cíclicas (48%), infertilidad (40%) y dismenorrea incapacitante (28%).³³ Revisaremos el abordaje inicial de la paciente con deseos de fertilidad no sin antes mencionar que el diagnóstico clínico de endometriosis es difícil por lo inespecífico de los síntomas, sin embar-

go, la historia clínica, los síntomas referidos, los hallazgos a exploración física como dolor al examen pélvico, palpación de masas anexiales o nódulos en fondo de saco posterior,^{2,14} y los paraclínicos ayudan a orientar el diagnóstico. Las alteraciones en laboratorio que se han descrito incluyen incremento en los niveles de CA125 sérico, que actualmente no se recomienda para el diagnóstico por su baja sensibilidad y especificidad —de acuerdo con las guías de manejo de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología—, ni tampoco para el seguimiento, según sugiere el club italiano de endometriosis.³⁴ Según un metaanálisis realizado por Cochrane, no existe ningún biomarcador que cumpla criterios para ser empleado en el diagnóstico de esta entidad.³⁵

Dentro de las técnicas de imagen, hallazgos en ecografía pélvica como quistes ováricos y nódulos vesicales y del tabique recto vaginal sugieren endometriosis. Esta es una herramienta costo-efectiva con alta sensibilidad (91%) y especificidad (98%) en el diagnóstico de endometriosis con componente rectal y afección intestinal. La resonancia nuclear magnética adquiere especial importancia en los casos de sospecha de lesiones profundas o intrapélvicas. Finalmente, la comprobación histopatológica de muestras obtenidas generalmente por procedimientos invasivos, como la cirugía laparoscópica, y en especial la visualización directa, son los pilares en el reconocimiento de las lesiones.^{27,36}

De acuerdo a los hallazgos laparoscópicos se pueden identificar las diferentes lesiones que caracterizan este proceso patológico y que varían en la forma de presentación: desde lesiones pequeñas como siembras peritoneales u ováricas, hasta lesiones nodulares subperitoneales con invasión a estructu-

ras aldañas como intestino, quistes intrao-
váricos que están asociados a disminución
de la fertilidad, o lesiones más extensas co-
mo adherencias pélvicas con mayor asocia-
ción a infertilidad. Es así como puede ser di-
vidida en diferentes entidades: endometriosis
superficial a nivel de serosas, endome-
trioma y endometriosis profunda, con nódulos
de más de 5 mm en el espesor de la es-
trutura involucrada.³⁷

Según la *American Fertility Society* (AFS) y
la *American Society of Reproductive Medicine*
existe un sistema de clasificación que se ba-
sa en el tamaño de la lesión, su ubicación y
la extensión de las adherencias, y considera
4 etapas, de mínimo a severo, en donde: el
Estadio I (mínima, 1-5 puntos) presenta po-
cas manchas endometriales superficiales o
adherencias; el **Estadio II** (leve, 6-15 puntos)
presenta solo algunas lesiones peritoneales
profundas o combinadas con lesiones y pe-
lículas adherentes; el **Estadio III** (moderado,
16-40 puntos) presenta endometrioma solo
o combinado con endometriosis superficial
o profunda y/o adherencias densas; y el **Es-
tadio IV** (grave, > 40 puntos) presenta solo
el endometrioma ovárico bilateral y/o adhe-

rencias densas que pueden obliterar parcial
o completamente la pelvis menor. La grave-
dad de la enfermedad de acuerdo con este
sistema no se correlaciona con la gravedad
y la ubicación de los síntomas.^{2,38} (Tabla 2).

¿A quién y qué estudios solicitar?

Una vez establecido lo anterior se procede
a evaluar a la pareja con deseos de concep-
ción, teniendo en cuenta para esto a las pa-
cientes con sospecha clínica o ecográfica de
endometriosis, aquellas con diagnóstico qui-
rúrgico de endometriosis, pacientes con ci-
rugías iterativas, endometriosis recurrente o
recidivante. La infertilidad puede ser causa-
da únicamente por endometriosis o por en-
dometriosis combinada con otros factores,
tanto masculinos como femeninos,^{31,39} y por
ello dentro del estudio inicial de estas pa-
cientes se debe tener en cuenta los siguien-
tes paraclínicos de extensión como en cual-
quier pareja infértil que no padece de endo-
metriosis:

- Laboratorio hormonal basal con FSH, LH,
estradiol, prolactina, TSH, glucemia, insu-
linemia, Ca125 y hormona antimulleriana.

Tabla 2.

Clasificación de endometriosis según la *American Fertility Society* (AFS) y
American Society of Reproductive Medicine (ASMR).

Estadio I (mínimo):	Estadio II (leve):
1 - 5 puntos Lesiones superficiales Comúnmente en las paredes pélvicas o en el saco de Douglas	6 - 15 puntos Lesiones superficiales Algunas lesiones profundas (infiltración > 5 mm por debajo de la superficie peritoneal)
Estadio III (moderado):	Estadio IV (severo):
16 - 40 puntos Incluye endometrioma Incluye adhesiones menores (a menudo entre la pared uterina y ovárica)	> 40 puntos Adhesiones severas con compromiso de intestino y/o vejiga Daño severo al saco de Douglas

Modificado de: Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Prim*,
2018; 4(1).

- Cultivos de flujo y serología de pareja para ETS, hepatitis, toxoplasma, CMV, rubéola y VIH.
- Ecografía basal con conteo de folículos antrales.
- Histerosalpingografía.
- Evaluación andrológica con espermograma y evaluación de morfología
- Es recomendable una entrevista psicológica para evaluar el impacto de la enfermedad sobre el deseo de gestación y eventualmente brindar apoyo desde esta área.²⁹

Una vez descartadas otras causas y en quienes la impresión diagnóstica definitiva sea endometriosis asociada a infertilidad, procedemos a considerar de forma individualizada la realización de una laparoscopia al inicio de la evaluación, con el fin de lograr la identificación y posterior extirpación de los focos endometriósicos y las adherencias, mientras se evita el tratamiento médico empírico potencialmente ineficaz o innecesario, como la inducción de la ovulación.³¹ Lo anteriormente descrito dependerá de la disponibilidad del medio y del análisis óptimo e individualizado de cada caso.

Según los hallazgos se procede a establecer el grado de compromiso de acuerdo con la clasificación de la AFS. Sin embargo, existe una segunda clasificación más reciente denominada *Endometriosis Fertility Index* (EFI) que permite determinar el tratamiento adecuado para cada paciente y el tiempo empleado para ello, y es predictor de la tasa de embarazo espontáneo luego de la laparoscopia. Su importancia radica en que a diferencia de la clasificación de la AFS tiene en cuenta otros elementos del estudio de infertilidad, como edad, noción de infertilidad primaria o secundaria, la duración de la infertilidad, y también la funcionalidad de los

órganos pélvicos después de la cirugía. Esto aporta una evaluación probabilística de los resultados de la cirugía de la endometriosis.⁴⁰

A través de la puntuación EFI se ha establecido cuál tratamiento reproductivo posoperatorio es el apropiado para cada paciente, ya que en puntuaciones de EFI más altas se podría aconsejar la búsqueda espontánea del embarazo teniendo en cuenta que en pacientes con score de 8 a 10 el porcentaje de embarazo es del 60% a los 2 años, cuando se trata de pacientes con una infertilidad secundaria de menos de 2 años con una endometriosis leve y ausencia de adherencias. En los peores casos, en los que el score EFI es menor de 4, se debería aconsejar algún tipo de tratamiento de fertilidad asistida de alta complejidad al no observarse embarazos espontáneos en este grupo, el resultado no supera el 10-15% a los 2 años. En el caso medio, EFI de 4 a 7, el resultado es de aproximadamente 30-40% de embarazos (no de partos) a los 2 años.^{2,36,40}

Enfoque terapéutico

A continuación se describen aspectos básicos del enfoque terapéutico de estas pacientes sin ahondar en el tema, dado que no es el objetivo de esta revisión, sin embargo, se debe tener en cuenta que este tipo de patologías requieren un manejo multidisciplinario, del que haga parte un especialista en fertilidad.¹ Se reconocen tres modalidades de manejo para estas pacientes entre los que se incluyen el manejo médico, cirugía y TRA.

Manejo médico: se propone la estimulación del crecimiento folicular, los niveles de progesterona lútea (para compensar la resistencia asociada a la progesterona) y la

ovulación, con citrato de clomifeno en monoterapia o combinado con inseminación intrauterina; la terapia combinada ha mostrado mejores tasas de fecundidad en mujeres con endometriosis en etapa temprana. Otra opción, es el uso de gonadotropinas, sin embargo tienen mayor riesgo de inducción de gestaciones múltiples. Recientemente se han descrito los inhibidores de la aromataasa para la estimulación del folículo aunque no se tiene documentación de su eficacia.^{31,41}

Se ha demostrado que la supresión de la ovulación con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, progestágenos, danazol o anticonceptivos orales no mejora la fertilidad en mujeres con endometriosis, de hecho, estos tratamientos parecen posponer el embarazo e implican efectos secundarios, por lo que no se recomienda su uso.^{1,42} No existe evidencia de alta calidad que demuestre la utilidad de ninguno de los manejos médicos pre o post operatorios cuando el objetivo es mejorar fertilidad, por lo tanto, no se recomiendan los tratamientos médicos coadyuvantes a la cirugía (I-A).²⁹

Cirugía: al considerar la eficacia del tratamiento quirúrgico, se deben tener en cuenta el estadio de la enfermedad y los resultados en comparación con tratamientos alternativos.

En endometriosis mínima-leve sin anatomía disruptiva el objetivo de la cirugía es destruir o eliminar todos o la mayoría de los implantes endometriósicos. La tasa de fecundidad mensual y la probabilidad acumulada a 36 semanas de tener un embarazo aumentaron de 2,4% y 17,7%, respectivamente, después de la laparoscopia diagnóstica a 4,7% y 30,7% después de la cirugía laparoscópica.⁷ Según estos hallazgos se ha cuestionado si una probabilidad acumulada del 30% de un embarazo durante 36 semanas justifica el

tratamiento quirúrgico, cuando un solo intento de fertilización *in vitro* (FIV) u otras TRA tienen una tasa de éxito similar.⁴³ Se deben considerar costos, edad del paciente y otras características individuales. Algunos autores no recomiendan cirugía en pacientes con endometriosis peritoneal superficial salvo en aquellos casos en los que el dolor moderado a severo es la principal manifestación clínica y en aquellas pacientes que prefieren buscar concepción sin el uso de TRA.³⁴

En la endometriosis moderada y grave el objetivo de la cirugía es restaurar la anatomía normal de la pelvis y extirpar endometriomas grandes. En casos en los que un procedimiento quirúrgico pueda ser llevado a cabo, muchas de las series publicadas reflejan la experiencia de centros altamente especializados en la cirugía de endometriosis, con lo que las cifras que arrojan resultan probablemente en una sobreestimación de los beneficios de la cirugía. Tratando de estimar el beneficio neto, los autores reportan una tasa de gestación tras cirugía alrededor del 25%.⁴⁴ La literatura describe amplio beneficio en este grupo de pacientes con TRA, en donde se ha descrito la práctica de la fecundación *in vitro*, incluida la estimulación ovárica controlada, la punción ovárica para la recogida de ovocitos y la transferencia de embriones debido a la buena tolerancia al procedimiento, bajas tasas de complicaciones y efectos secundarios, en especial la no progresión de la enfermedad.⁴⁵

Realizar procedimientos quirúrgicos repetidos no mejora la fertilidad, y la lisis agresiva de adherencias se acompaña de la formación de nuevas adherencias que pueden alterar el funcionamiento de las trompas y por ende la captación de los óvulos. Se considerará cirugía solamente en casos en los que los síntomas sean persistentes, en espe-

cial el dolor intenso.^{46,47} Las recomendaciones se deben individualizar para optar por la opción terapéutica más beneficiosa para la paciente.

Por otra parte, el abordaje terapéutico del endometrioma sigue siendo un desafío, lo principal es considerar la condición clínica de la paciente con el propósito de aliviar el dolor, mejorar la fertilidad o ambos. En las últimas décadas la cirugía ha sido el tratamiento de elección, aunque evidencia reciente muestra que la escisión quirúrgica puede reducir la reserva ovárica y posteriormente afectar la concepción, por lo que su manejo es controvertido.^{48,49}

Se debe considerar que posterior a resección quirúrgica los niveles séricos de hormona antimulleriana disminuyen, y la ovulación espontánea se reduce al igual que la respuesta a la hiperestimulación ovárica ya que la respuesta ovárica es crucial para el éxito de una FIV, es por ello que se ha considerado que la escisión quirúrgica de endometriomas pequeños (menos de 4 cm de diámetro) antes de la FIV se asocia con necesidad de mayores cantidades de gonadotropinas, niveles más bajos de estrógenos periféricos, menor número de folículos y menor número de ovocitos recuperados, pero sin efecto sobre las posibilidades de embarazo, por ello actualmente se desaconseja la escisión de pequeños endometriomas antes de la FIV, especialmente en caso de cirugía repetitiva o quistes bilaterales. La evidencia sobre técnicas quirúrgicas nuevas más conservadoras (que evitan la eliminación de la pared del quiste, como la vaporización con láser) es insuficiente para generar sugerencias; aun así la cirugía sigue siendo obligatoria en presencia de hallazgos ecográficos no tranquilizadores y puede considerarse en mujeres con dolor pélvico de moderado a severo.^{34,50,51}

TRA: se puede dividir en procedimientos *in vivo* o *in vitro* dependiendo de si se extrajeron o no ovocitos de los ovarios, se fertilizaron y se cultivaron en un laboratorio antes de transferirlos de nuevo al útero o en algunos casos, a las trompas de Falopio, y comprende diferentes modalidades de tratamiento que combinan algún tipo de estimulación hormonal del folículo con la preparación y manipulación de gametos para sortear las barreras patológicas de la reproducción. Existen múltiples variantes, particularmente procedimientos *in vivo*, aquí se describirán los procedimientos de inseminación, FIV y ovodonación.⁴³

Inseminación intrauterina: procedimiento que puede llevarse a cabo con espermatozoides de la pareja o de un donante y se ha descrito como parte del tratamiento óptimo de las parejas con endometriosis mínima-leve y calidad del semen normal. Al combinarse con procesos de estimulación ovárica, en especial citrato de clomifeno o gonadotropinas, ha mostrado resultados superiores. Existe controversia en sus recomendaciones, los estudios a favor de su uso en infertilidad asociada a endometriosis carecen de poder por lo que algunos autores plantean que no cuenta con justificación biológica, además su uso puede aumentar el riesgo de recurrencia de la enfermedad con una eficacia conceptiva sugerida a la mitad en pacientes con endometriosis temprana.^{34,52}

FIV: se ha descrito ampliamente como opción terapéutica en mujeres con diagnóstico de endometriosis, sin embargo, ha reportado menores tasas de éxito en estas pacientes en comparación con otras causas de infertilidad secundario a una respuesta ovárica más baja y una tasa de implantación reducida que dificultan la concepción. Para pacientes con endometriosis moderada-gra-

ve los resultados fueron inferiores, incluidos menos ovocitos recuperados, menor tasa de implantación y menor tasa de natalidad. Debe tenerse en cuenta que ofrecer una alternativa terapéutica a estas pacientes no significa necesariamente que el tratamiento de la endometriosis restablecerá las tasas de embarazo clínico al nivel esperado en mujeres sin endometriosis.⁵² La información disponible describe que la FIV aumenta las tasas de fecundidad en pacientes con endometriosis especialmente aquellas con anatomía pélvica distorsionada y puede minimizar el tiempo para lograr la concepción, por lo tanto se recomienda en casos con reserva ovárica marcadamente disminuida.^{2,53} Se han publicado resultados comparables a otras indicaciones de FIV en estadios leves de la enfermedad; en algunos reportes de pacientes con endometriosis moderada-severa las tasas de éxito parecen inferiores en comparación con los grupos control.⁵⁴ La FIV con transferencia de uno o más embriones al útero es con mucho el procedimiento *in vi-*

tro más común en parejas con recuentos de espermatozoides normales. En casos de calidad de esperma severamente reducida o falla previa de fertilización con FIV se usa inyección intracitoplasmática de esperma.⁴³

Ovodonación: la baja respuesta ovárica así como la deficiencia en la calidad ovocitaria son algunos de los motivos que llevan a pacientes infértiles con endometriosis a recurrir a la ovodonación. Las pacientes que reciben ovocitos procedentes de mujeres con endometriosis tienen menores tasas de implantación y gestación frente a sus controles, mientras que el estatus de la receptora respecto a la enfermedad parece no suponer diferencias. Esto apoya la hipótesis de que la endometriosis afecta la calidad ovocitaria aunque se necesitan más estudios para dilucidar el papel de las alteraciones inmunológicas previamente descritas a nivel del endometrio que pueden afectar la implantación.⁵⁵

Finalmente, se debe reconocer a esta patología como una de las principales cau-

Tabla 3. Opciones para la preservación de la fertilidad en mujeres con endometriosis.

	Criopreservación de ovocitos y embriones	Criopreservación de tejido ovárico
Beneficios	Altas tasas de éxito, especialmente con embriones.	Opción para mujeres que no pueden o no quieren someterse a estimulación ovárica
	Evita un procedimiento laparoscópico	Opción para mujeres que requieren ooforectomía
	Evita el riesgo de daño al tejido ovárico	Podría realizarse en el momento de la cirugía de escisión para pacientes en riesgo
Riesgos	El potencial reproductivo de los folículos de pacientes con endometriosis requiere más estudios	Tecnología experimental
	Necesidad de criopreservar un gran número de ovocitos (15-20 en mujeres <38 años y 25-30 en mujeres ≥38 años)	Potencial daño al tejido ovárico viable
	Posibilidad de alteración de la calidad de los ovocitos y embriones	Riesgos de laparoscopia

Modificado de: Llarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. Clin Med Insights Reprod Heal, 2019; 13:117955811987338.

sas de infertilidad en mujeres en edad reproductiva, explicada por las vías fisiopatológicas descritas anteriormente, y como un factor de riesgo para pérdida de embarazo secundario a aborto espontáneo (RR 1,40; IC95%: 1,31-1,49) y mayor riesgo de embarazo ectópico (RR 1,46; IC95%: 1,19-1,80) que dificultan aún más los deseos de concepción exitosa de las pacientes.⁵⁶ Ante el riesgo de compromiso de la reserva ovárica debido a causas tanto patológicas como iatrogénicas se ha propuesto la implementación de técnicas de preservación de fertilidad considerando la criopreservación de ovocitos o embriones resumidas en la Tabla 3.⁵⁷

CONCLUSIÓN

La endometriosis es una enfermedad crónica, benigna, con un importante componente inflamatorio, y bases fisiopatológicas complejas que aún no son del todo claras. Sin embargo, gracias a los avances en materia de investigación en los últimos años se ha logrado una mejor comprensión de esta patología y su impacto en la salud de mujeres en edad reproductiva, en especial por su relación con la infertilidad femenina, razón por la cual es de gran importancia realizar diagnósticos oportunos y abordajes terapéuticos acordes a las condiciones clínicas, deseos y posibilidades de las pacientes y el entorno en el cual son manejadas.

Bibliografía

1. National Institute for Health and Care Excellence- NICE. Endometriosis: symptoms, diagnosis and management. Pharm J. 2019 303(7928).
2. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. Nat Rev Dis Prim. 2018. 4(1).
3. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses and comorbidities: a review. J Assist Reprod Genet. 2017. 34(2):167-177.
4. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. J Clin Med. 2020. 9(5):1309.
5. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. 50:50-60.
6. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. Fertil Steril, 2020. 113(2):374-382.e2.
7. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017. 96(6):659-67.
8. Shafrir AL, Farland L V., Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018; 51:1-15.
9. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: A systematic review. Hum Reprod Update. 2013. 19(5):570-82.
10. Committee P, Society A. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. Fertil Steril. 2013. 99(1):63.
11. Technology TS for AR. The Society for Assisted Reproductive Technology, National summary. 2017; p. 2-5. Available from: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?reportingYear=2017
12. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. J Assist Reprod Genet. 2017. 34(2):167-177.
13. Anupa G, Poorasamy J, Bhat MA, Sharma JB, Sengupta J, Ghosh D. Endometrial stromal cell inflammatory phenotype during severe ovarian endometriosis as a cause of endometriosis-associated infertility. Reprod Biomed Online. 2020. 41(4):623-639.

14. Reserved AR, Eckler K. Endometriosis : Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. Uptodate, 2020. 1-43.
15. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004. 160(8):784-96.
16. Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Boynton-Jarrett R, Bertone-Johnson ER, et al. Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2018. 33(9):1657-68.
17. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*, 2010. 25(6):1528-35.
18. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020. 382(13):1244-56.
19. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927. 3(2):93-110.43.
20. Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C, Gerwin R, et al. No. 164-Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018. 40(11):e747-87.
21. Brosens I, Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril*. 2013. 100(3):622-3.
22. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018. 50:27-38.
23. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008. 1127:106-15.
24. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015. 2015:795976.
25. Greene AD, Lang SA, Kendziorski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction*. 2016. 152(3): R63-78.
26. Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online*. 2012. 24(5):496-502
27. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010. 362(25):2389-98.
28. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2018. 19(8):2385.
29. Aznarez DR, Dionisi DH, Etchepareborda DJJ, Fusaro DL, Gonzalez DA, Jofré DM, et al. Actualización de Consenso de Endometriosis Octubre 2019. FASGO, 2019; 25. Available from: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Actualizacion_de_Consenso_Endometriosis_2019.pdf
30. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012. 98(3):511-9.
31. Hornstein MD, Gibbons WE. Endometriosis: Treatment of infertility in females. Uptodate, 2020.
32. Pouly J-L, Gremeau A-S, Chauffour C, Dejoul L, Brugnon F, Vorilhon S, et al. Infertilidad y endometriosis. *EMC - Ginecol*, 2020; 56(1):1-10.
33. Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras*, 2010; 56(4):467-71
34. Alio L, Angioni S, Arena S, Bartiromo L, Bergamini V, Berlanda N, et al. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):1-15.
35. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 2016(5).
36. Jofré F, Aznarez R, Dionisi H, Etchepareborda JJ, Fusaro L, Gonzalez A, et al. Actualización de Consenso de Endometriosis. FASGO, 2019.
37. Bazot, M., Bharwani, N., Huchon, C., Kinkel, K., Cunha, TM, Guerra, A., et al. Directrices de la sociedad europea de radiología urogenital (ESUR): imágenes por resonancia magnética de la endometriosis pélvica. *Radiología europea*. *Eur Radio*, 2017; 27(7): 2765-75
38. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*, 2017; 32(2):315-324.
39. Kuohung AW, Hornstein MD. Overview of Infertility. Uptodate, 2021; 1-18.
40. Gutiérrez, M. A., Percivalle, G., Marín, S. D., Botti, G., Solari, L., Mackey, M. E. Validación del Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI) para predecir el embarazo en una población infértil. *Rev Med Rosario*, 2017; 83(1):18-25.
41. Magendzo, NA. Anovulación y disfunción ovulatoria e infertilidad. *Rev. Méd. Clín. Condes*, 2010; vol. 21, no 3, p. 377-386.
42. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 2014(3)

43. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res*, 2019; 8:F1000 Faculty Rev-529.
44. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod*, 2009; 24(2):254-69
45. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, Pouly JL, Boujenah J, Poncelet C, et al. Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018; 46(3):357-367.
46. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*, 2010; 376(9742):730-8.
47. Nesbitt-Hawes EM, Campbell N, Maley PE, Won H, Hooshmand D, Henry A, et al. The Surgical Treatment of Severe Endometriosis Positively Affects the Chance of Natural or Assisted Pregnancy Postoperatively. *Biomed Res Int*, 2015; 2015:438790
48. Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol*, 2019; 18(4):312-22.
49. Roman H, Quibel S, Auber M, Muszynski H, Huet E, Marpeau L, et al. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: A prospective cohort study. *Hum Reprod*, 2015; 30(3):558-68.
50. Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2018; 297(4):1043-57.
51. Candiani M, Ottolina J, Posadzka E, Ferrari S, Castellano LM, Tandoi I, et al. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus "one-step" laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: A small randomized clinical trial. *Hum Reprod*, 2018; 33(12):2205-11.
52. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*, 2020; 113(2):374-382.e2.
53. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*, 2013; 120(11):1308-20.
54. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015; 125(1):79-88.
55. Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Semin Reprod Med*, 2013; 31(2):173-7.
56. Farland L V, Prescott J, Sasamoto N, Deirdre K, Gaskins AJ, Stuart JJ, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*, 2019; 134(3):527-536.
57. Llarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. *Clin Med Insights Reprod Heal*, 2019; 13:117955811987338.

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

ColpoEstriol[®] *estriol*

**Dos efectivas alternativas
para un tratamiento completo**



**La alternativa
estrogénica natural**



TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica



Gador
Al Cuidado de la Vida

Sifilis y herpes genital: diagnóstico y tratamiento.

Revisión de la literatura

Luciana Bertolino¹, Ma. Noel Pérez²

Resumen

Habitualmente, en nuestra práctica clínica nos enfrentamos a múltiples patologías infecciosas que comprometen la vulva. Para acercarnos al diagnóstico es fundamental realizar un adecuado interrogatorio del episodio actual, episodios previos y presencia de lesiones en pareja sexual, seguidas de examen físico completo genital y extra genital. La sifilis y el herpes genital (HSV) son las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en nuestro medio y las principales causas de ulceración genital con importante repercusión psicológica, física, social y económica. Esta revisión tiene como objetivo repasar la epidemiología, vías de transmisión, diagnóstico y tratamiento de ambas infecciones.

Palabras claves: sifilis, herpes genital, infecciones de transmisión sexual

Abstract

Usually in our clinical practice we are faced with multiple infectious pathologies that compromise the vulva. To approach the diagnosis, it is essential to perform an adequate questioning of the current episode, previous episodes and the presence of injuries in a sexual partner, followed by a complete genital and extra-genital physical examination. Syphilis and Genital Herpes (HSV) are the most frequent sexually transmitted infections in our environment and the main causes of genital ulceration with important psychological, physical, social and economic repercussions. The objectives of this review are to review the epidemiology, transmission routes, diagnosis and treatment of both infections.

Key words: Syphilis, Genital Herpes, sexually transmitted infections.

- 1 Ginecotocóloga (Universidad de la República). Ex asistente de clínica ginecotocológica C, Especialista en Tracto Genital Inferior.
- 2 Ginecotocóloga (Universidad de la República), Especialista de Tracto Genital Inferior

Luciana Bertolino :0000-0002-8371-6949
Ma. Noel Pérez: 0000-0002-8058-8232

Correo electrónico: lucianabertolino80@gmail.com

Recibido: 3/3/2022 Aceptado: 10/3/2022

SÍFILIS VULVAR

Introducción

La sífilis es una enfermedad infectocontagiosa sistémica, frecuente, que en más del 90% se transmite por vía sexual. Su forma de presentación es diversa, dependiendo generalmente de la etapa en que ocurra y el estado inmunológico de la paciente, entre otras razones.¹

Se nos presenta como un desafío diagnóstico debido a su habitual polimorfismo de presentación. Se clasifica en precoz y tardía según el tiempo de evolución y la presentación clínica (tabla 1).

Nuestro objetivo será centrarnos en la sífilis precoz y dentro de esta, concretamente en las manifestaciones clínicas a nivel genital de la sífilis primaria y secundaria, ya que es a lo que nos enfrentamos los ginecólogos habitualmente.

Tabla 1.

Precoz (hasta un año)	Tardía (más de un año)
Primaria (infectante)	Latente tardía
Secundaria (infectante)	Terciaria
Latente temprana	

Etiología

El agente etiológico es una bacteria, la espiroqueta *Treponema pallidum* (TP). Se transmite por contacto directo con la lesión infecciosa, habitualmente durante la relación sexual. La espiroqueta penetra a través de mucosas sanas o erosiones en piel, siendo la tasa de transmisión, en etapas tempranas, muy alta, estimando que aproximadamente un tercio de los pacientes expuestos a estas lesiones se infectan.¹

Presentación clínica

El diagnóstico clínico de esta patología continúa siendo un desafío dado el amplio polimorfismo de presentación.

Luego de un período de incubación de 2 a 4 semanas, habitualmente presenta a nivel del sitio de inoculación, una lesión papular generalmente única. Esta lesión indolora aumenta de tamaño y se ulcera rápidamente, dando origen a lo que se conoce como **“chancro”** primario, caracterizado por una úlcera de márgenes bien delimitados, sobreelevados e indurados, con fondo rojo limpio, generalmente no exudativa y con ausencia de costra. (Figura 1). Frecuentemente se acompaña de adenopatía inguinal bilateral. Más raramente puede presentarse con lesiones múltiples, hecho que ocurre con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos. Esta presentación típica puede estar alterada también por sobreinfección o coexistencia con otras ITS. Estas lesiones se resuelven espontáneamente en 3 a 6 semanas, sin dejar cicatriz. Da-

Figura 1.

Chancro primario.



do que no genera dolor y se resuelve espontáneamente, muchos pacientes no consultan, aumentando la probabilidad de transmisión.¹⁻⁴

Este tipo de lesiones pueden asentar no solo en la vulva, sino en la región perineal, anal, vaginal, cervical o rectal, así como también en otros sitios de inoculación extragenital (cavidad oral y faringe) que pueden pasar desapercibidos por la paciente. (Figura 2).

Figura 2.

Chancro primario, inoculación extragenital.



Aproximadamente, 25% de los pacientes con sífilis primaria no tratada desarrollarán en semanas a meses una sífilis secundaria.^{1,2} Incluso estas etapas pueden coexistir, situación que ocurre más frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos y a veces en el embarazo. (Figura 3). La sífilis secundaria muestra gran variedad de presentaciones clínicas y se pueden acompañar de síntomas sistémicos y/o viscerales como fiebre, malestar, anorexia, mialgias, pérdida de peso, entre otras.^{1,4}

A nivel genital y perianal se pueden presentar como lesiones de tamaño variable,

Figura 3.

Sífilis secundaria.



vegetantes, papulares blanco grisáceas denominados condilomas planos, y cuando se presenta de gran tamaño, se denomina condiloma lata, imitando grandes verrugas anogenitales. (Figura 4). También se pueden pre-

Figura 4a.

Sífilis secundaria.



Figura 4b.

Sífilis secundaria, condiloma lata



Microscopía de campo oscuro: presencia de treponemas móviles en exudado de lesiones húmedas.²

Pruebas serológicas treponémicas TPPA (aglutinación de partículas de TP) o FTA (absorción de anticuerpos fluorescente de treponema) y no treponémicas VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y RPR (Reagina Plasmática Rápida).²

Un valor de VDRL igual o mayor 1/8 o un aumento de 4 veces sobre título previo es diagnóstico de sífilis actual.

Estudio histológico: solo ante dudas diagnósticas o hallazgos clínicos sugestivos de lesión por TP con serología negativa.²

Diagnósticos diferenciales se pueden presentar con múltiples patologías: herpes genital, aftas, enfermedad de Crohn, chancroide, linfogranuloma venéreo, úlcera vulvar aguda, entre otros; condilomas por HPV / condilomas planos.²

Tratamiento

El tratamiento es en base a antibioticoterapia en forma sistémica, de elección la penicilina. El tipo de penicilina cristalina o benzatínica, dosis y duración de tratamiento, depende básicamente del estadio de la enfermedad. La penicilina benzatínica 2.400.000 UI i.m., dosis única, es la recomendada en la sífilis primaria y secundaria, a tanto a la paciente como a sus contactos sexuales.^{2,4}

El tratamiento de la sífilis temprana disminuye la posibilidad de transmisión, por lo que la recomendación es tratar a cualquier paciente con sospecha clínica, incluso antes de tener los resultados serológicos.¹²

Ante pacientes alérgicos a penicilina se indica doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 h por 14 días;^{2,4} en algunos casos, como el embarazo, se prefiere siempre penicilina, previo tratamiento de desensibilización.

Debe realizarse seguimiento clínico y serológico en todos los casos, los títulos de pruebas no treponémicas nos irán guiando con respecto a la respuesta al tratamiento, considerando una respuesta aceptable al tratamiento la disminución de 4 veces el título no treponémico.^{2,4}

Las pruebas treponémicas en general persisten positivas toda la vida, por lo que no sirven para diferenciar reinfección de persistencia o memoria inmunológica.

HERPES GENITAL

Introducción

El herpes genital es una enfermedad de origen viral, benigna de transmisión sexual frecuentemente recurrente, y es la causa principal de úlcera genital en el mundo. Si bien la mayoría de los infectados son asintomáticos, el compromiso vulvar es frecuente, pudiendo presentarse en forma grave en po-

blaciones especiales como son los inmunocomprometidas.⁷

Etiología

La etiología está dada por el herpes virus simple (VHS), ADN virus de doble cadena, miembro de la familia Herpesviridae, y dentro de estos, se reconocen el VHS tipo 1 y tipo 2.

Si bien la mayoría de las afecciones anogenitales son atribuidas a la infección por HVS tipo 2, se han registrado una proporción creciente de lesiones anogenitales por HVS tipo 1, lo que deja en el pasado el concepto de que las lesiones genitales solo son secundarias a infecciones por HVS tipo 2.

El hombre es el reservorio natural de este virus. Una vez adquirido el virus, este se elimina de forma intermitente en el área anogenital, de esta forma se explica que la mayoría de las infecciones por HVS son transmitidas por personas asintomáticas.^{2,7}

El VHS se adquiere por contacto directo, infecta células epiteliales superficies de piel y/o mucosas, ascendiendo en forma retrograda a los ganglios neuronales regionales, sitio donde se alojan y establecen su latencia (2 a 12 semanas).⁷

Las células epiteliales se destruyen durante la replicación viral, mientras que las células nerviosas se convierten en su reservorio.⁷

Presentación clínica

La primoinfección puede cursar de forma asintomática o sintomática. Así como en la evolución se reconocen episodios de reactivación, los nuevos episodios son más frecuentes en el primer año, disminuyendo en frecuencia en los años subsiguientes.^{2,7}

Figura 5.

Herpes genital.



Si bien la presentación clínica es variable, el primer episodio en general es precedido por un síndrome toxiinfeccioso inespecífico dado por malestar general, cefalea, mialgias y fiebre. A nivel vulvar presenta frecuentemente edema con múltiples vesículas y/o pápulas, eritematosas, que se destechan rápidamente originando erosiones y/o úlceras superficiales intensamente dolorosas, cubiertas por exudado. (Figura 5 y 6). Pueden coexistir diferentes etapas de estas lesiones. Finalmente, se forma costra en la superficie y se resuelven sin dejar cicatriz en 2 a 3 semanas. El dolor intenso asocia en casi 80% disuria, pudiendo llegar en casos severos a retención aguda de orina.^{5,8,9}

Se puede asociar a prurito y/o ardor local y a nivel inguinal habitualmente se encuentran adenopatías.

En la evolución, existe al menos una recurrencia en el próximo año, llegando algunas a tener 2-3 episodios al año. En estos casos la expresión clínica es más corta (3 a 5 días),

Figura 6.

Herpes genital.



con menor cantidad de lesiones y habitualmente unilaterales. (Figura 7).^{2,7-9}

Figura 7.

Herpes genital.



Las recurrencias habitualmente son precedidas de pródromos: prurito, hormigueo o parestesias locales.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de herpes genital puede ser difícil. Se debe tener en cuenta antecedentes, manifestaciones clínicas del episodio actual, examen físico, pruebas virológicas, desarrollo de anticuerpos y en ocasiones cambios histológicos en biopsias.

El diagnóstico de certeza es a través de pruebas virológicas, que detectan el virus en las lesiones. La detección de ADN viral por PCR es el método de elección, obteniendo la muestra por raspado de la lesión y posterior cultivo en medios específicos.^{2,7-10}

Las pruebas serológicas que buscan anticuerpos de tipo específico, IgM e IgG, comienzan a aumentar en las semanas posteriores a la infección, teniendo solo valor la seroconversión. Raramente se realiza biopsia de ampollas herpéticas.

Tratamiento

El tratamiento ante el diagnóstico de herpes genital se inicia asesorando a la paciente, que se trata de una infección crónica, que cursa con empujes y remisiones, elementos clave a tener en cuenta para disminuir el riesgo de transmisión.^{7,9-11}

Se recomienda el tratamiento precoz con antivirales ante la presencia de prodromos, hecho que disminuye el período de enfermedad, la transmisión y por lo tanto, la posibilidad de infectar.

Educar sobre la importancia de un tratamiento supresor en pacientes embarazadas, con antecedentes de herpes genital, o ante la presencia de enfermedad activa al momento del nacimiento, con el fin de disminuir la transmisión neonatal.^{7,10}

El primer episodio clínico de herpes genital siempre debe ser tratado con antivirales y analgésicos.

La indicación de los antivirales se basa en su eficacia para disminuir la intensidad y duración de los síntomas, debiendo recordar que no erradica el virus.^{7,9-11}

Se recomiendan los siguientes regímenes antivirales en el primer episodio, por 7 a 10 días:^{2,7,9-11}

- Aciclovir 400 mg v.o. día cada 8 h.
- Aciclovir 200 mg v.o. cada 5 h.
- Valaciclovir 1 g cada 12 h.
- El famciclovir 250 mg por vía oral tres veces al día (no disponible en Uruguay).

Ante casos graves se puede utilizar terapia antiviral intravenosa con aciclovir.

Durante las recurrencias el tratamiento puede ser episódico (reduce el tiempo de lesiones) o supresor (reduce hasta 80% la frecuencia de episodios).

Como tratamiento episódico se recomienda valaciclovir 500 mg v.o. cada 12 h (3 días) o aciclovir 800 mg v.o. cada 12 h (5 días).¹²

Como terapia supresora: valaciclovir 1 g v.o. día o 400 mg de aciclovir 2 veces día¹² durante varios meses.

Se desaconseja el uso de aciclovir tópico ya que carece de eficacia.

CONCLUSIÓN

La sífilis y el herpes genital (HSV) son las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en nuestro medio y las principales causantes de ulceración genital, siendo el herpes genital la primer causa.

La sífilis es una infección reemergente con franco aumento en su incidencia en los últimos 20 años con importantes consecuencias para la paciente de no realizar tratamiento. Es fundamental el diagnóstico clínico ya que el tratamiento precoz disminuye la posibilidad de transmisión. Es una infección evitable y curable con tratamiento

oportuno, por lo que la recomendación es tratar a toda paciente con sospecha clínica de sífilis, incluso antes de obtener la confirmación serológica.

En cuanto al herpes genital es fundamental el asesoramiento a la paciente de que se trata de una infección crónica que cursa con empujes y remisiones, elemento clave para disminuir su transmisión. Se recomienda el tratamiento precoz con antivirales ante la presencia de prodromos con el fin de disminuir el periodo de enfermedad.

Bibliografía

- 1- Maider Arando Lasagabaster, Luis Otero Guerra, Sífilis, Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.), Volumen 37, Número 6, Junio - Julio 2019, 398-404
- 2- Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
- 3- Marchitelli C. Enfermedades de la vulva: un enfoque interdisciplinario. 1ª ed. Buenos Aires. Ediciones Journal; 2018
- 4- O'Byrne P, MacPherson P. Syphilis. *BMJ*. 2019 Jun 28;365:l4159. doi: 10.1136/bmj.l4159.
- 5- A- Kurman RJ, Hedrick Ellenston L, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6ed. 2011. Springer. New York.
- 6- B- Hoang L N, Kinloch M. Inflammatory Diseases of the Vulva. In: *Gynecologic Pathology* 2nd edition. 2021.
- 7- Koren M, Decker CF. Genital herpes. *Dis Mon*. 2016 Aug;62(8):287-93. doi: 10.1016/j.disamonth.2016.03.013. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27109044.
- 8- Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 Apr;37(4):260-264.
- 9- Pereti T, Brown J, Wald A, Goldman M. Genital herpes. En: Goldman M, Troisi R, Rexrode K. *Women and Health*. Second Edition. Jamestown Road, London nw1. Academic Press; 2013. p. 485-504
- 10- Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, Green J, Donders G, van der Meijden W, Gomberg M, Moi H, Foley E. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017 Dec;28(14):1366-1379.

- 11- Martín JM, Villalón G, Jordá E. Actualización en el tratamiento del herpes genital [Update on the treatment of genital herpes]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Jan-Feb;100(1):22-32.
- 12- Kimberly A. Workowski MD1,2; Laura H. Bachmann MD1; Philip A. Chan, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70(4): 27-59

XIX Congreso Uruguayo de
GINECOLOGÍA Y OBSTERICIA

*"Salud de la mujer: un reencuentro
que nos lleva a la excelencia"*

03 al 05 Noviembre 2022
Hotel Enjoy, **Punta del Este**



WWW.CGINE2022.ORG
cgine2022@grupoelis.com.uy

Lenzetto®

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

Monitoreo fetal: principios fisiopatológicos y actualizaciones

Paula Camila Godoy Villamil¹, Catalina Acuña Pradilla², Angela Patricia Caicedo Goyeneche¹, Danna Rosas Pabón³, Stephanie Patricia Paba Rojas³

Resumen

Introducción. Desde su inicio el monitoreo fetal electrónico ha tenido como objetivo disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal. Se han desarrollado múltiples estudios para determinar características de la frecuencia cardiaca fetal que permitan la sospecha o detección temprana de un estado de hipoxia/acidosis fetal.

Este escrito pretende realizar un breve recorrido desde el desarrollo de esta prueba, sus bases fisiopatológicas hasta las últimas actualiza-

ciones en definiciones, clasificaciones y manejo, buscando aportar al lector bases sólidas para la toma de decisiones.

Material y métodos. Se realizó una revisión sistemática de artículos de revisión y ensayos clínicos en bases de datos PubMed, Medline, ProQuest, Cochrane y UpToDate. Además, se revisaron actualizaciones en el tema de entidades como Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) e Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE). Las restricciones aplicadas fueron estudios en idioma inglés y español.

Resultados. De los 578 artículos encontrados se excluyeron 535 por duplicidad o por no cumplir con los criterios de inclusión u objetivos de esta revisión. Este artículo se sustenta en 43 artículos que cumplen con los criterios de búsqueda y estaban registrados en revistas indexadas.

Conclusiones. El monitoreo fetal es un elemento habitual del control intraparto. Se debe con-

- 1 Médica. Residente de Ginecología & Obstetricia de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
- 2 Médico Especialista en Ginecología & Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander. Docente titular de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
- 3 Estudiante de pregrado V año de medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

Paula Camila Godoy Villamil: 0000-0002-7764-8660
Catalina Acuña Pradilla: 0000-0001-7714-2101
Angela Patricia Caicedo Goyeneche: 0000-0002-5089-8272
Danna Rosas Pabón: 0000-0002-5584-9883
Stephanie Patricia Paba Rojas: 0000-0002-0777-1188

Correo electrónico: drosas852@unab.edu.co

Recibido: 13/12/21 Aceptado: 2/3/22

tar con los conocimientos suficientes y actualizados para usarlos en el contexto clínico con el fin de disminuir intervenciones innecesarias y el aumento de cesáreas realizadas.

Palabras claves: Monitoreo fetal, sufrimiento fetal, fisiopatología, asfixia neonatal, asfixia fetal, bienestar, acidosis

Abstract

Introduction

Since its inception, electronic fetal monitoring has been aimed at reducing neonatal morbidity and mortality. Multiple studies have been developed to determine characteristics of the fetal heart rate that allow the suspicion or early detection of a state of fetal hypoxia/acidosis.

The aim of this paper is to briefly review the development of this test, its pathophysiological basis and the latest updates in definitions, classifications and management, in order to provide the reader with a solid basis for decision making.

Methodology

A systematic review of review articles and clinical trials in PubMed, Medline, ProQuest, Cochrane and UpToDate databases was performed. In addition, updates on the subject from entities such as the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and the National Institute for Health and Clinical Excellence of the United Kingdom (NICE) were reviewed. The restrictions applied were English and Spanish language studies.

Results

Of the 578 articles found, 535 were excluded for duplicity or for not meeting the inclusion criteria or objectives of this review. This article is based on 43 articles that met the search criteria and were registered in indexed journals.

Conclusions:

Fetal monitoring is a common element of intra-

partum management. Sufficient and updated knowledge must be available to use in the clinical context in order to reduce unnecessary interventions and the increase in the number of cesarean sections performed.

Key words: Fetal monitoring, fetal distress, physiopathology, asphyxia neonatorum, fetal hypoxia, well-being, acidosis.

INTRODUCCIÓN

Los resultados adversos fetales secundarios a hipoxia o acidosis intraparto siguen siendo un reto en la medicina materno-fetal. Existen diversos métodos enfocados en aumentar la detección de este evento con el fin de poder realizar intervenciones oportunas en estadios tempranos y así prevenir resultados adversos como encefalopatía, hipoxia, parálisis cerebral e incluso la muerte.

Las pruebas enfocadas para dicho fin se encuentran dentro del grupo de pruebas de bienestar fetal, en donde encontramos el recuento de movimientos fetales, el perfil biofísico, perfil biofísico modificado, la velocimetría doppler y el monitoreo fetal. En este escrito hablaremos de este último adentrándonos en su inicio, bases fisiopatológicas, interpretación, clasificaciones e intervenciones secundarias a la interpretación.

Desde 1958 se introdujo la vigilancia fetal gracias a los estudios clínicos y observacionales desarrollados por el Doctor Edward H. Hon, quien avanzó en la aplicación clínica del monitoreo fetal durante el trabajo de parto y el parto; también definió la importancia de los patrones de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) que hasta hoy se consideran parte principal de la atención intraparto de rutina en muchos países.

Dada la importancia de una adecuada vigilancia del bienestar fetal durante el traba-

jo de parto en busca de la detección temprana de hipoxia fetal y en pro de disminuir las secuelas que derivan de la misma, este escrito tiene como objetivo brindar una actualización en términos de interpretación, clasificación y manejo, basándose en principios fisiopatológicos de la hipoxia fetal, para así poder ofrecer los conocimientos suficientes a estudiantes de medicina, médicos generales y gineco-obstetras para la toma de decisiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática de la literatura, a través de una búsqueda activa de artículos de revisión y ensayos clínicos en bases de datos como PubMed, UpToDate, Medline, ProQuest, Cochrane y actualizaciones de entidades como el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) e Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE). Se incluyeron artículos en español e inglés. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos MeSH: fetal monitoring, fetal distress, physiopathology, asphyxia neonatorum, fetal hipoxia, wellbeing y acidosis. De la búsqueda realizada se obtuvieron 578 artículos de los que se excluyeron 535 por duplicidad o por no cumplir con los criterios de inclusión u objetivos de esta revisión. Este artículo se sustenta en 43 artículos que cumplían con los criterios de búsqueda y estaban registrados en revistas indexadas.

DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DEL MONITOREO FETAL

En libros antiguos de obstetricia se mencionan unos "signos de vida o muerte" que per-

mitían sospechar muerte fetal intrauterina por ejemplo: no sentir movimiento fetal, la presencia de un feto que "cae como una roca" hacia el lado contrario cuando la madre se gira, una madre con sensación de pesadez inusual en el abdomen, "aliento apesadoso", bostezos frecuentes y hallazgos de un bebé con cabeza blanda y piel separada. A medida que avanzaron los años realizaban la búsqueda del pulso fetal en la presentación fetal e incluso en las extremidades cercanas a la misma (manos, antebrazos o pies). En 1679 se llegó a considerar la presencia de meconio como una señal de que el feto se encontraba en "peligro o mortalmente enfermo" y hasta el momento la evaluación pronóstica del líquido amniótico con tinte meconial ha cambiado poco a lo largo del tiempo.¹

Se puede hablar de auscultación obstétrica en el sentido de monitorización fetal, sólo desde el trabajo de Kergaradec y la publicación de su artículo en 1822, quien describió e hizo audible la frecuencia cardiaca fetal (FCF)². Von Winckel en 1889 determinó que el ritmo cardiaco fetal regular se encontraba dentro de 100 a 160 latidos por minuto y estas pautas de auscultación se siguieron durante más de 75 años, hasta finales de la década de 1960.

El monitoreo fetal o también conocido como cardiotocografía (kardia = corazón, tokos = trabajo de parto, parto) fue estudiado desde 1958 por el médico uruguayo Roberto Caldeyro-Barcía, considerado el padre de la perinatología. En sus estudios concluye que la actividad uterina durante el parto determinaba el ritmo y frecuencia cardiaca fetal y, por ende, el grado de oxigenación del feto.³ Los descenso de la FCF fueron denominados «DIP» y podría mostrar una compresión sobre la cabeza fetal (DIP I) y en caso de hipoxia

fetal (DIP II). En 1967 determinó que el aumento de la FCF media y los DIP II solían aparecer juntos, produciendo un patrón típico en los registros útil para un diagnóstico precoz del sufrimiento fetal intraparto.⁴ Poco tiempo después, Edward H. Hon, confirmó los hallazgos uruguayos y prefirió el nombre de «desaceleración» tipo 1 y 2, en lugar de «deep», que coincidía con las caídas DIP I y DIP II uruguayas.³

La cardiotocografía se introdujo en la práctica clínica generalizada en las décadas de 1970 a 1980 con la premisa de que facilitar la detección temprana de patrones anormales de FCF asociados con hipoxia permitiría realizar una intervención más temprana y así prevenir el daño neurológico fetal, la muerte o ambos. Solo 160 años después de suscrita, la FCF fue utilizada como indicador de bienestar fetal. Inicialmente era auscultada de manera periódica con un estetoscopio de Pinard y posteriormente, gracias a la electrónica, desde el siglo XIX se realiza la monitorización fetal electrónica (MFE).^{1,5,6}

Desde su inicio hace aproximadamente 62 años, la MFE ha tenido como objetivos disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal. Se fundamenta en detectar la hipoxia durante el trabajo de parto a través de las características identificables en la FCF, con el fin de intervenir antes de que se presente un daño irreversible.⁷

En 1969 Kubli et al. correlacionaron los patrones de la FCF y el pH fetal, demostrando que las desaceleraciones variables se asocian con un pH medio más bajo en comparación con trazados sin desaceleraciones o desaceleraciones tempranas y que las desaceleraciones variables severas y las desaceleraciones tardías se asociaron con un pH incluso más bajo, inferior a 7,25. Basándose en opiniones personales de algunos obs-

tetras de alto nivel que consideraban que si el pH fetal era de 7,25 o menos era posible que el feto hubiese cursado con un estado de hipoxia-asfixia. Sin embargo, estudios observacionales posteriores han refutado esta suposición y ahora es bien sabido que el pH arterial del cordón de menos de 7,0 (y no 7,25) se asocia con resultados perinatales deficientes.⁸ En 1973 Murata et al. llevaron a cabo estudios en monos Rhesus que fueron sometidos a periodos de hipoperfusión placentaria, encontrando disminución de la concentración de oxígeno y una subsecuente bradicardia fetal, lo cual se resolvía con el restablecimiento del flujo sanguíneo, sin embargo, a pesar de los cambios presentados por la hipoperfusión el pH permaneció sin cambios. En los monos Rhesus que fallecieron, se evidenciaron desaceleraciones tardías persistentes de manera uniforme hasta en 84% de los casos y ausencia de aceleraciones antes de la muerte fetal, esto correlacionado con una disminución de presión arterial de oxígeno (PaO₂) y pH.^{9,10}

Durante la década de los 80 se realizaron estudios que compararon la auscultación intermitente con el MFE continuo, estos mostraron mayores tasas de cesárea en el grupo de MFE continuo, sin diferencias en las puntuaciones de Apgar, ingreso a unidad de cuidados intensivos o parámetros de gases arteriales. En la década de 1990, tras la tibia indicación de que el MFE continuo reconocía tempranamente la hipoxia fetal, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) en 1997 consideró que uno de los obstáculos principales para la interpretación útil del MFE era la ausencia de un acuerdo de definiciones y patrones de los trazados, por lo que crearon los componentes de patrones de la FCF por medio un panel de expertos, y desde entonces se conocen los

términos de línea de base, variabilidad, aceleración, desaceleración y sus subtipos, los cuales se han mantenido hasta el momento con leves modificaciones en sus definiciones.^{7,11}

Inicialmente la vigilancia electrónica de la frecuencia cardíaca fetal se usaba sobre todo en embarazos de alto riesgo, sin embargo, debido a que los factores de riesgo prenatales no identifican a todos los fetos que posteriormente experimentarán morbimortalidad, el MFE se introdujo como un medio para intentar identificar los fetos de madres de bajo riesgo con mayor riesgo de hipoxia intraparto por lo que poco a poco se ha ido generalizando su uso. En 1978 se calculaba que alrededor del 66% de las gestantes estaba bajo vigilancia electrónica durante el trabajo de parto y actualmente más del 85% de los nacidos vivos son sometidos a vigilancia electrónica, es por esto que una capacitación formal en la fisiología subyacente y la práctica de la monitorización de la FCF es indispensable para todos aquellos que basan sus decisiones sobre los registros, teniendo en cuenta que una mala interpretación de los mismo conlleva al aumento significativo en la tasa de cesáreas.^{12,13,14,15}

FISIOLOGÍA BÁSICA

La evaluación del bienestar fetal durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto, es un componente fundamental en la atención de la maternidad y es esencial para optimizar los resultados fetales. Existen diversos métodos para evaluar el bienestar fetal, como el recuento de movimientos fetales y pruebas como la ecografía Doppler, el perfil biofísico y la auscultación intermitente de la FCF, siendo esta última la más utilizada en la mayoría de salas de partos. Como ya se ha

mencionado, la FCF cambia constantemente en respuesta a variaciones en el entorno intrauterino y a otros estímulos como las contracciones uterinas. Estos cambios se pueden monitorear para evaluar el bienestar del feto durante el embarazo y el parto.^{16,17}

Para entender por qué se presentan dichos cambios en la FCF, es importante entender la circulación fetal, la importancia del suministro de oxígeno y la integración de los sistemas cardiovascular y neurológico en relación con el estado ácido-base, lo cual es la piedra angular de la evaluación del bienestar fetal.¹⁸ La sangre recorre el sistema cardiovascular a través de un circuito en serie propiciado por la actuación de una bomba doble conocida como corazón, el cual se forma al final de la tercer semana post-fecundación y es el primer sistema que comienza a funcionar en el feto. Su función es distribuir la sangre por todo el cuerpo para brindar el aporte de oxígeno y nutrientes a los distintos tejidos y órganos, permitiendo así el correcto funcionamiento de los mismos. En la vida extrauterina la parte izquierda del corazón bombea la sangre a la circulación sistémica, mientras que la parte derecha la bombea a la circulación pulmonar. Sin embargo, el sistema cardiovascular durante la vida fetal funciona como un circuito en paralelo debido a la actuación de ciertas estructuras sólo presentes en esta etapa de la vida. Gracias a ellas, la sangre recorre circuitos alternativos no existentes durante la vida adulta, que permiten la oxigenación del órgano que fundamenta la vida del feto: *la placenta*. Las estructuras anteriormente mencionadas son: 1) *conducto arterioso* que comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta. Como es conocido la presión de la arteria pulmonar es superior a la de la aorta, por lo tanto, la mayor parte de la eyección del ventrí-

culo derecho pasa a la aorta a través de esta estructura dada la alta resistencia vascular pulmonar, lo que conlleva a un gran volumen sistémico y un gran retorno venoso que genera una presión en la aurícula derecha mayor a la de la izquierda 2) *conducto venoso* quien comunica la vena umbilical con la vena cava inferior, con el fin de evitar el paso hepático de la sangre oxigenada, adicionalmente por sus características anatómicas, genera cambios de velocidad y un flujo laminar estrechamente relacionado con la concentración de oxígeno y 3) *foramen oval*, una abertura en el tabique interauricular, cubierto por una solapa que permite un flujo sanguíneo de derecha a izquierda, pero evita el flujo en sentido contrario; la función de esta estructura dada la mayor presión de la aurícula derecha vs la izquierda, es permitir el paso de cerca del 50% de la sangre mejor oxigenada al evitarse la mezcla de la sangre proveniente de las venas cavas. Las tres estructuras mencionadas y conocidas como *shunts*, toman importancia porque durante la vida fetal el suministro de oxígeno depende completamente de ellas, la respiración y la circulación materna, la perfusión placentaria y el intercambio de gases a través de la placenta.^{19,20,21}

Las complicaciones que ocurren en cualquiera de los niveles anteriormente mencionados pueden resultar en una disminución de la concentración de oxígeno. Cuando hablamos de deficiencia de oxígeno en el feto durante el parto, hay que distinguir tres términos importantes, hipoxemia: significa una disminución del contenido de oxígeno que afecta a la sangre arterial solamente, hipoxia: significa una disminución del contenido de oxígeno que afecta a los tejidos periféricos, y asfixia: significa una deficiencia general de oxígeno, que también afecta a los

órganos centrales de alta prioridad como el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales.^{22,23}

En casi todos los fetos se presenta algún grado de hipoxemia durante el trabajo de parto, pero es la intensidad, duración y naturaleza repetitiva del evento, junto con la variación individual en la capacidad de cada feto para hacer frente a la situación, lo que determinará la gravedad de la misma.²⁰ Para que se presente un estado fetal no tranquilizador o mal llamado, sufrimiento fetal, debe estar presente una perturbación metabólica, una disminución de los intercambios materno-fetales y una alteración en la homeostasia fetal. Para iniciar debemos conocer los mecanismos de defensa fetales frente a estados de hipoxemia los cuales pueden ser desencadenados por diversas causas como: maternas (hipo o hipertensión, acidosis o hipoxia), placentarias (alteraciones secundarias a infartos, diabetes o trastornos hipertensivos que conlleven a insuficiencia placentaria), funiculares (nudos, cordón corto, alteraciones vasculares o presencia de circulares), fetales (anemia o malformaciones cardíacas) y uterinas (malformaciones o contracciones excesivas).^{21,24}

Mecanismos de defensa fetales

Existen distintos mecanismos de defensa que pueden apoyar la capacidad del feto para afrontar el déficit de oxígeno, dentro de ellos encontramos: aumento de la extracción de oxígeno de los tejidos, disminución de la actividad no esencial, aumento de la actividad del sistema simpático, redistribución del flujo sanguíneo y metabolismo anaerobio con glucolisis y glucogenólisis. La falla en cualquiera de estos mecanismos puede dar lugar a la aparición de hipoxia y acidosis me-

tabólica, provocando daño neurológico o la muerte. La defensa fetal más característica contra la hipoxia es la fuerte activación del sistema simpático adrenérgico.^{22,24}

Respuesta a la hipoxemia

Durante la hipoxemia, la saturación de oxígeno disminuye en sangre arterial, sin embargo, las funciones de las células y de los órganos permanecen intactas. La respuesta fetal depende de la activación de los quimiorreceptores situados en vasos principales, activados por una disminución de la saturación de oxígeno de la sangre arterial y su respuesta depende del grado de oxigenación. Inicialmente la respuesta defensiva es una captura más eficiente del oxígeno por medio de la disminución de la actividad, lo que implica disminución de movimientos fetales y respiratorios, además de una detención o disminución en la velocidad de crecimiento fetal. En el feto a diferencia de los adultos, no pueden aumentar rápidamente los niveles de oxígeno aumentando la frecuencia y la profundidad de la respiración, por lo que se disminuye la carga de trabajo miocárdica por un reflejo de desaceleración de la FC.^{22,25}

Respuesta fetal a la hipoxia

Durante la fase inicial de la hipoxemia podrían no ser suficientes los mecanismos de defensa para sostener el balance energético y el feto podría pasar a la fase de hipoxia, esto significa que la deficiencia de oxígeno comienza ahora a afectar concretamente los tejidos periféricos. Cuando el feto padece de hipoxia, se activan los receptores sensibles a la disminución de la presión parcial del oxígeno, conocidos como quimiorreceptores, su activación estimula tanto la actividad sim-

pática como parasimpática. La principal reacción a la hipoxia es una liberación de hormonas de estrés, adrenalina y noradrenalina producidas por las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso simpático, lo que conduce a una disminución en el flujo sanguíneo a los tejidos periféricos que lo desvían o redistribuyen hacia los órganos centrales como el corazón, el cerebro y las glándulas suprarrenales. La liberación de adrenalina activa los receptores beta adrenérgicos situados en la superficie celular, causando que el AMP cíclico movilizado actualice las actividades celulares, incluyendo la actividad de la enzima fosforilasa que facilita la glucogenólisis, iniciando así el metabolismo anaeróbico. Este metabolismo puede mantenerse durante un tiempo limitado, pero con 19 veces menos energía y adicionalmente con acumulo de ácido láctico en lugares como el espacio intracelular, líquido extracelular y la circulación fetal, generando una concentración de iones de hidrógeno elevada y la subsecuente aparición de la denominada acidemia metabólica. Dichos iones de hidrógeno del ácido láctico se transfieren muy lentamente a través de la placenta, pero son amortiguados por bases circulantes como el bicarbonato, la hemoglobina y las proteínas plasmáticas, que en el momento en el que se agoten se aumentará en el déficit de bases y se imposibilitará la capacidad de neutralizar iones de hidrógeno, lo que conducirá a lesión tisular. Lo anterior permite evidenciar en estados de hipoxia una disminución inicial de la FCF, la cual varía según el tipo de hipoxia. La hipoxia aguda causa bradicardia. Mientras que la hipoxia se desarrolla paulatinamente o se mantiene uniforme causa un aumento de la FCF.^{18,21,22,26}

Respuesta fetal a la asfixia

La asfixia es la combinación de hipoxia, acidosis metabólica y falla orgánica. La producción celular de energía ya no es suficiente para satisfacer la demanda y el feto responde con una máxima activación del sistema nervioso simpático y liberación de hormonas de estrés. Se da el metabolismo anaerobio en los órganos centrales de alta prioridad y el feto tiene que usar sus reservas de glucógeno en el hígado y en el músculo cardíaco. Cuando la defensa fetal alcanza su estadio final, se desarrolla una insuficiencia cerebral y cardíaca, que conlleva a un riesgo inminente de muerte.^{22,26}

Acidosis Fetal

Dentro de las causas de acidosis existen dos eventos básicos: la alteración en la eliminación del dióxido de carbono (CO₂) y la disminución del aporte de oxígeno al feto. El intercambio metabólico del feto depende exclusivamente de la normalidad de la función placentaria. El balance normal del estado ácido-base fetal, se fundamenta en un sistema buffer de bicarbonato y cualquier alteración que impida la eliminación del CO₂ genera un aumento en la concentración del mismo; los valores normales oscilan entre 18-24 mmHg. La hipercapnia lleva a una concentración elevada de hidrogeniones y la disminución del pH, lo que se conoce como acidosis respiratoria.²⁷ Las características del desequilibrio ácido base presentado, hacen que se encuentre ambos tipos de acidosis, tanto metabólica como respiratoria, y ambas situaciones son el resultado de la disminución del aporte de oxígeno, que permite el establecimiento de un metabolismo anaeróbico, como se mencionó anteriormente, que conlleva a la producción de lactato e hidrógeno

tras el catabolismo de la glucosa. Los hidrogeniones producidos reducen la concentración del buffer (bicarbonato y proteínas), originando inicialmente un perfil bioquímico de acidosis metabólica y posteriormente la producción excesiva de hidrogeniones, genera un perfil de acidosis mixta: metabólica y respiratoria.^{24,22,26}

FISIOLOGÍA CARDIOTOCOGRÁFICA

Inicialmente el interés se centró en los episodios de bradicardia, pero al ir mejorando los monitores de cardiocografía (CTG) y su interpretación, la variabilidad de la frecuencia cardíaca se convirtió en el parámetro más importante. Los cambios en la FCF aportan información en dos contextos concretos: un feto afectado o no por estados de hipoxia y/o acidemia. A pesar de tratarse de una prueba caracterizada por su alta especificidad (82-94%) y su baja sensibilidad (17-63%) el análisis de la frecuencia cardíaca fetal preserva su lugar en la observación fetal.^{22,28}

CAMBIOS DE LA FRECUENCIA CARDÍACA FETAL

El feto regula su gasto cardíaco (GC) a través de cambios en su FC; La mayoría de veces, se debe a procesos de adaptación normales del feto a su ambiente, pero también puede ser provocado por el flujo sanguíneo placentario, hipoxia, estímulos externos, aumento de temperatura y medicamentos.

Sistema nervioso vegetativo

La FCF es controlada por componentes autónomos y somáticos del sistema nervioso central. El componente autónomo contro-

la las funciones viscerales y está compuesto por los sistemas simpático y parasimpático, que interactúan entre sí para aumentar y disminuir la frecuencia cardíaca respectivamente. La fluctuación entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático se observa en el trazado CTG como la variabilidad de la línea de base.⁸

La activación parasimpática está mediada por barorreceptores y quimiorreceptores. Los barorreceptores estimulados envían impulsos al centro inhibitorio cardíaco en el tallo cerebral, lo que inhibe el núcleo aurículo-ventricular situado dentro del corazón a través del nervio vago para reducir la frecuencia cardíaca, esto se verá en el trazado como desaceleraciones variables secundarias a la compresión del cordón umbilical.²⁹ Al comprimirse la cabeza se estimula la duramadre, que está ricamente irrigada por nervios parasimpáticos y se generan desaceleraciones tempranas. Las desaceleraciones tempranas o desaceleraciones variables manifiestan “tensiones mecánicas” durante el trabajo de parto.⁸ Los quimiorreceptores responden al aumento de iones de hidrógeno, dióxido de carbono y a la baja presión parcial de oxígeno; al activarse estimulan al sistema nervioso parasimpático que disminuye la FCF. Las desaceleraciones secundarias a acidosis metabólica y estimulación de los quimiorreceptores tienen caídas más graduales desde la línea de base y tardan más en recuperarse. Estas se denominan desaceleraciones tardías.⁸

El estrés hipóxico provoca activación simpática que lleva a la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), estas cuentan con actividad simpaticomimética y aumentan progresivamente la FCF, además, causan vasoconstricción periférica para redistribuir de forma eficaz el flujo sanguíneo

hacia órganos vitales a expensas de los tejidos periféricos y otros órganos no esenciales (centralización).^{21,22}

Existen *cambios normales* de la actividad cardíaca fetal, como los presentes durante los estados de **quiescencia**, caracterizado por un sueño profundo sin movimientos oculares rápidos que puede durar hasta 50 min; **sueño activo**, que es más frecuente, conocido también como sueño en fase REM (movimientos rápidos oculares); y el estado de **vigilia**, donde se muestran reacciones de excitación del sistema nervioso simpático. Este último estado es poco frecuente.^{22,30}

Cambios del flujo sanguíneo placentario

El parto permite evaluar el rendimiento del sistema cardiovascular del feto a través del estrés causado por las contracciones uterinas. Durante este proceso se pueden presentar dos eventos importantes: 1) el paso de aproximadamente 250 ml de sangre desde la placenta al feto y 2) la compresión del cordón umbilical que disminuye el flujo sanguíneo. En el primer evento mencionado el paso de un gran volumen sanguíneo al feto aumenta la FCF, ya que debe bombearse este volumen adicional de sangre y secundario a esto, aumenta presión sanguínea, activando los barorreceptores y generando posteriormente descenso de la FCF. En conclusión, tras una contracción y los eventos anteriormente mencionados, se puede evidenciar una desaceleración.²⁵ Si disminuye el flujo sanguíneo placentario durante una contracción, disminuye el aporte de oxígeno y se activan los quimiorreceptores, por lo que se observan deceleraciones repetidas que empiezan después de que la contracción culmine (tardías).³¹ En casos de taquisistolía o hipertensión cae la presión san-

guínea fetal, dado que la placenta no puede llevar a cabo una adecuada perfusión, y se activan los barorreceptores buscando mantener una presión constante, conduciendo a una caída abrupta de la FCF y manifestándose en el registro CTG como una amplia desaceleración, que va a estar mediada por el vago. Al restablecerse el flujo sanguíneo por disminución de la actividad uterina, la FCF vuelve a la normalidad rápidamente.^{20,22,32}

INDICACIONES

Falta evidencia que apoye el uso al ingreso de MFE en embarazos de bajo riesgo, ya que puede aumentar las tasas de cesáreas aproximadamente un 20%. Sin embargo, esta práctica se implementa en hasta 96 a 100% de los casos de este grupo de riesgo, y el MFE de admisión es de uso generalizado.¹³ Tampoco es claro si debe utilizarse en mujeres sin factores de riesgo de hipoxia intraparto, si es efectiva para predecir hipoxia intraparto o si ofrece beneficios sobre morbilidad materna o morbimortalidad neonatal.¹⁶ ACOG sugiere que se realice exclusivamente en embarazos con riesgo de muerte fetal ante o intraparto elevado, como en los casos expuestos en la Tabla 1.^{33,35}

También existe controversia en cuanto a si debe realizarse monitoreo fetal continuo al ingre-

so a sala de parto o auscultación intermitente. En una revisión Cochrane de 2017, las mujeres asignadas a CTG a admisión tenían mayor incidencia de cesárea comparadas con las mujeres asignadas a auscultación intermitente (RR 1.20, IC 95%). No se vieron diferencias en incidencia de parto vaginal instrumental (RR 1.10 vs. 1.21, IC 95%), tasa de mortalidad perinatal (CR 1.01, IC 95%), y medidas de resultados secundarios, incluida la incidencia y gravedad de encefalopatía hipóxica isquémica (RR 1,19; IC del 95%) e incidencia de convulsiones en el período neonatal (RR 0,72; IC del 95%). Lo anterior confirma que nos encontramos ante una prueba sensible pero poco específica, por tanto, un registro sugerente de bienestar fetal, nos da una tranquilidad “aceptable”. De la misma forma, se ha observado que en cerca de la mitad de los registros “sospechosos” o “no tranquilizadores” el feto se encuentra en normalidad metabólica. Su baja especificidad limita significativamente la utilidad clínica de esta prueba (Figura 1).^{16,23,35}

INTERPRETACIÓN DEL TRAZADO CARDIOTOCOGRÁFICO

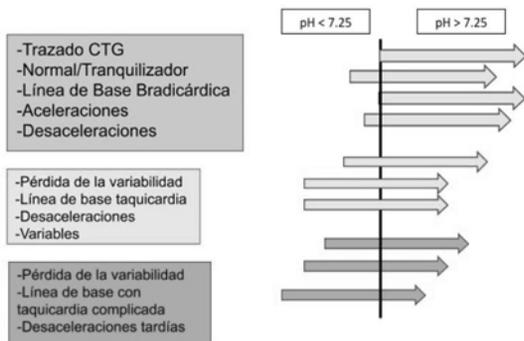
El NICHD estableció en 1997 definiciones estandarizadas para los trazados de FCF, de allí surgieron componentes como la línea de base, variabilidad de la línea de base, aceleraciones, desaceleraciones y sus tipos.³⁶ Estas fueron respaldadas por ACOG que reali-

Tabla 1. Indicaciones

Diabetes preexistente o Gestacional	Embarazo postérmino
Trastornos Hipertensivos como Hipertensión crónica o asociados al embarazo	Disminución de la actividad fetal
Restricción del crecimiento fetal	Lupus Eritematoso Sistémico (LES)
Embarazo Gemelar	Síndrome Antifosfolípidos (SAF)
Enfermedad de células falciformes	Oligo o polihidramnios
Fallecimiento fetal previo	Ruptura prematura de membranas
Hidrops fetal	Enfermedad cardíaca materna

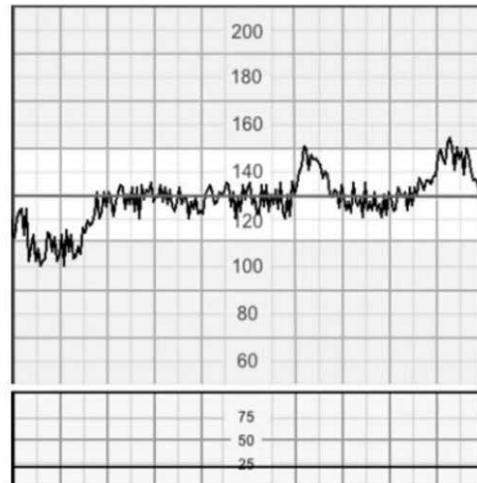
Tomado de: Signore C, Spong C. Overview of antepartum fetal surveillance, Waltham, MA: Wolters Kluwer, 2019; p19

Figura 1. Relación Registro CG y pH fetal



Modificado de: Kubli FW, Hon EH, Khazin AF, Takemura H. Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104(8):1190–206.

Figura 2. Línea de base (FCFb)



Tomado de: Chandraharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

zó actualizaciones en 1988, 1992, 2002, 2005 y 2009. La federación internacional de Ginecología y obstetricia (FIGO) tiene publicaciones desde 1987 hasta 2015 y el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) tuvo su primera publicación en 2007 con actualizaciones en 2014 y 2017. Existe una actualización de 2018 realizada por un panel internacional de expertos en interpretación de registro CTG con un análisis desde el punto de vista fisiopatológico.^{7,37,38}

Para iniciar, es importante recordar que para hacer una adecuada interpretación la duración del registro CTG debe ser mínimo de 20 minutos, debido a los cambios en el estado de actividad fetal; además, la velocidad ideal del registro suele ser de 1 cm/minuto. Estos son criterios de buena calidad, necesarios para una interpretación adecuada.^{37,39}

Los cambios de la FCF se definen de la siguiente manera:

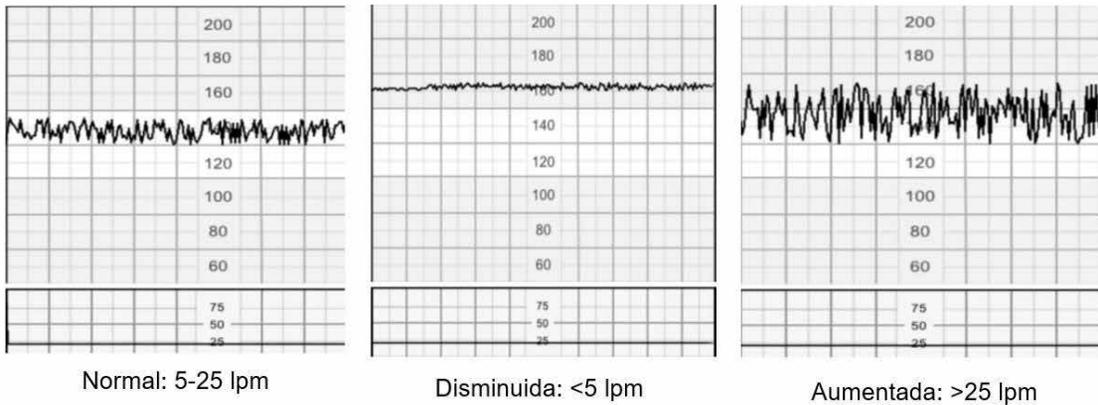
1. Línea de base: Es el promedio de la FCF en ausencia de cambios periódicos o movimientos fetales. Debe haber segmentos de línea de base identificables en al menos 2 minutos en una ventana de 10 minutos. La FCF está normalmente entre 110

a 160 lpm. Los fetos prematuros tienden a valores hacia el extremo superior de este rango y los fetos postérmino hacia el extremo inferior. Consideramos taquicardia valores >160 lpm por más de 10 minutos, la mayoría de veces se asocia a fiebre materna por infección intra o extrauterina o fiebre secundaria a analgesia epidural. Una línea de base <110 lpm por más de 10 minutos se considera bradicardia y puede observarse en embarazos post-termino, administración de betabloqueantes y en arritmias cardíacas fetales (Figura 2).^{30,}

40,41

2. Variabilidad de la FCF: Son las fluctuaciones en la FCF debido a la interacción entre el sistema nervioso simpático, parasimpático y las ramas del sistema nervioso autónomo. Se clasifica como Normal entre 5-25 lpm, reducida si tiene menos de 5 lpm durante al menos 50 minutos o durante más de 3 minutos intra desacelera-

Figura 3. Línea de base (FCFb)

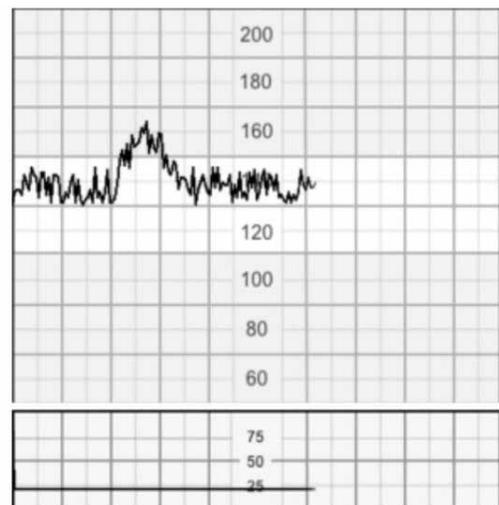


Tomado de: Chandrabharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1-33.

ción. Hay múltiples causas de variabilidad reducida como hipoxia/acidosis del SNC con compromiso de la respuesta autónoma, lesión cerebral previa, infección, depresores del SNC, bloqueadores parasimpáticos o sueño profundo, entre otros. La variabilidad se encuentra aumentada si tiene más de 25 lpm durante 30 minutos, su etiología no es muy clara pero se presume que es causado por inestabilidad autónoma fetal/sistema autónomo hiperactivo (Figura 3).^{40,41}

- 3. Aceleraciones:** son aquellos aumentos abruptos en la FCF por encima de la línea de base que ocurre en <30 segundos desde el comienzo de la aceleración al pico de la misma, la cual tiene más de 15 lpm de amplitud y dura más de 15 segundos, pero menos de 10 minutos. En fetos menores de 32 semanas este aumento es menor y se clasifica cuando presenta aumento de 10 lpm con duración mayor a 10 segundos. Predicen de manera confiable la ausencia de acidemia metabólica (Figura 4).^{40,41}
- 4. Desaceleraciones:** Son episodios transitorios en los que la FCF está por debajo del nivel basal de 15 lpm con una dura-

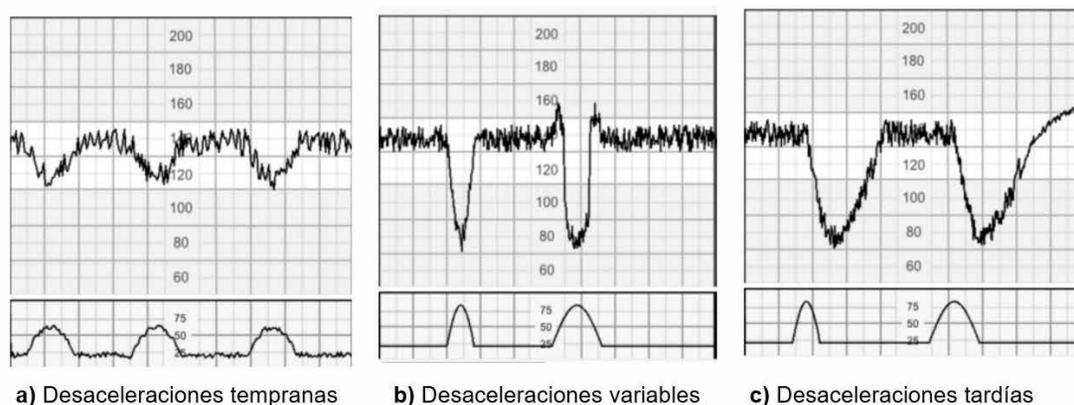
Figura 4. Aceleraciones



Tomado de: Chandrabharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1-33.

ción mayor de 15 segundos. Fisiopatológicamente representan el tipo de estrés que el feto está experimentando.³¹ Todas las desaceleraciones se definen como recurrentes si ocurren en $\geq 50\%$ de las contracciones uterinas en una ventana de 20 minutos o como intermitentes cuan-

Figura 5. Desaceleraciones



Tomado de: Chandraharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

do ocurren en < 50% de las contracciones uterinas (Figura 5).^{40,41}

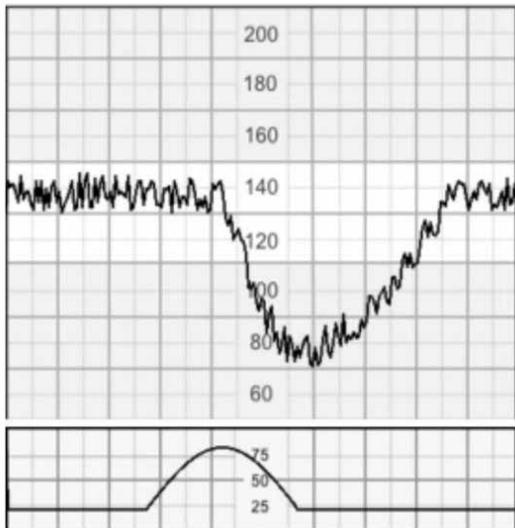
Adicionalmente se deben clasificar como:

- a) *Desaceleración temprana*: Disminución gradual y recuperación de la FCF. Generalmente son superficiales, simétricas, de corta duración, con variabilidad normal dentro de la desaceleración. Se asocian a contracción uterina, es decir, el nadir de la desaceleración y tiene lugar al mismo tiempo que el acmé. Se cree que son causadas por compresión de la cabeza fetal y no indican hipoxia / acidosis fetal (Figura 5a).
- b) *Desaceleraciones tardías*: Se caracterizan por tener un inicio y retorno gradual a la línea de base, con variabilidad reducida dentro de la desaceleración. Generalmente son simétricas y se encuentran retrasadas en el tiempo respecto a la contracción, encontrando el nadir de la desaceleración después del acmé de la contracción uterina. Son indicativas de una respuesta mediada por quimiorreceptores a la hipoxemia fetal (Figura 5b).
- c) *Desaceleraciones variables*: Constituyen

la mayoría de las desaceleraciones durante el trabajo de parto, son disminuciones bruscas de la FCF dado que ocurren en menos de 30 segundos, son variables como su nombre lo indica, en forma, lugar y tiempo durante las contracciones. La presencia de aceleraciones en ambos lados de la desaceleración, así como la presencia de variabilidad normal intra desaceleración es un signo tranquilizante. Las desaceleraciones traducen una respuesta mediada por barorreceptores al aumento de la presión arterial, como ocurre con la compresión del cordón umbilical (Figura 5c)

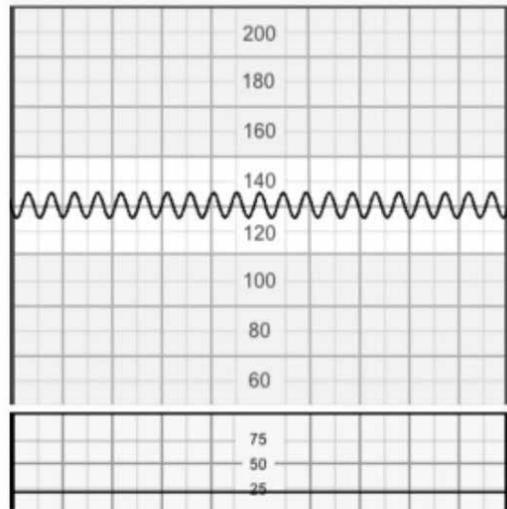
- d) *Desaceleraciones prolongadas*: son aquellas desaceleraciones que duran más de 2 minutos pero menos de 10, si supera o iguala los 10 minutos se considera un cambio en la línea de base. Es probable que incluya un componente mediado por quimiorreceptores y, por lo tanto, indique hipoxemia. Suelen asociarse con frecuencia a hipoxia / acidosis fetal aguda y requieren intervención urgente (Figura 6).

Figura 6. Desaceleración prolongada



Tomado de: Chandraharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

Figura 7.



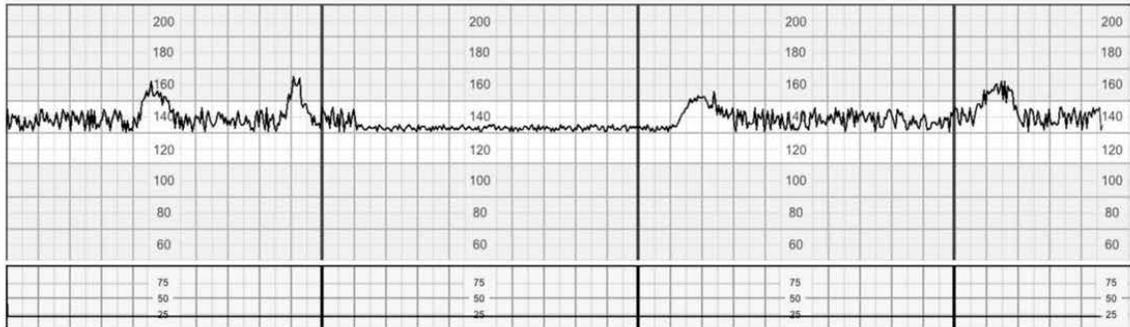
Tomado de: Chandraharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

5. **Patrón sinusoidal:** Se caracterizan por un patrón liso, regular, suave y ondulante con una amplitud entre 5-15 lpm y frecuencia de 3-5 ciclos por minuto, suele durar más de 30 minutos y coincide con la ausencia de aceleraciones. Se asocia a anemia fetal grave, como en casos de aloinmunización anti-D, hemorragia materno-fetal, síndrome de transfusión gemelo a gemelo y ruptura de vasa (Figura 7).⁴¹
6. **Patrón pseudo-sinusoidal:** Tiene similitudes con el anterior, pero su apariencia es más irregular (en "dientes de sierra") en lugar de la forma de onda sinusoidal suave. Rara vez supera los 30 minutos y se caracteriza por patrones normales antes y después. Este patrón se ha descrito después de la administración de analgésicos a la madre y durante periodos en que el feto chupetea un dedo u otros movimientos bucales del feto.^{30,40}
7. **Estados de actividad fetal:** Se refiere a pe-

ríodos de inactividad fetal que reflejan un sueño profundo (sin movimientos oculares), alternado con períodos de sueño activo REM (movimientos oculares rápidos) y vigilia. Cada uno de ellos tiene un patrón CTG característico. La alternancia entre diferentes estados de comportamiento se denomina *cycling* (Figura 8), signo de bienestar neurológico y ausencia de hipoxia/acidosis. La transición entre los diferentes estados, es más evidente después de las 32-34 semanas de gestación, por la maduración del sistema nervioso.³⁰

- a) *Quiescencia fetal:* refleja sueño profundo (sin movimientos oculares), puede durar hasta 50 minutos y se asocia con una FCF estable, ocasionalmente presencia de aceleraciones y variabilidad en el límite inferior de normalidad.
- b) *Sueño activo* (movimientos rápidos oculares): Es el estado fetal más frecuente, hay presencia de algunas ace-

Figura 8. Estados de actividad fetal - cycling



Tomado de: Chandrharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

laciones y variabilidad conservada.

- c) *Vigilia*: El desvelo activo es raro y lo vemos como presencia de múltiples aceleraciones y variabilidad normal. Las aceleraciones pueden llegar a ser tan frecuentes que cuesta determinar la línea de base.^{30,40}

Es importante resaltar que desde 2008 el NICHD identificó 2 características de la FCF que predicen de manera confiable la ausencia de acidemia metabólica: la variabilidad moderada y las aceleraciones.⁴²

CLASIFICACIÓN

Después de evaluar las características anteriores se pasa a clasificar el monitoreo fetal. Han surgido múltiples actualizaciones, se

mencionarán las utilizadas en la última década.

ACOG 2009 plantea un sistema de interpretación basado en tres categorías (I, II y III) en relación con el riesgo teórico de hipoxemia (0%, 10-20% y >50%, respectivamente). Un monitoreo categoría I debe contar con parámetros normales en línea de base y variabilidad, con presencia o no de aceleraciones o desaceleraciones tempranas y sin desaceleraciones tardías ni variables. En la categoría III entran aquellos monitoreos con ausencia de variabilidad más desaceleraciones tardías o variables recurrentes, bradicardia o patrón sinusoidal. Aquello que no haga parte de los grupos anteriores, será Categoría II y amerita intervenciones y vigilancia clínica (Tabla 2).⁴³

Tabla 2. Estados de actividad fetal - cycling

Categoría I	Categoría II	Categoría III
Línea de base: 110 -160 lpm Variabilidad: Moderada Desaceleraciones tardías o variables ausentes Desaceleraciones tempranas presentes o ausentes Aceleraciones presentes o ausentes	Los trazados de la FCF de categoría II incluyen todos los trazados de la FCF, incluidos en las categoría I o III	Variabilidad de línea de base ausente y uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Desaceleraciones tardías recurrentes • Desaceleraciones variables recurrentes Bradicardia Patrón sinusoidal

FCF: frecuencia cardiaca fetal

Tomado de: American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstetrics and gynecology.* 2009. pp.192-202.

FIGO 2015 también plantea tres categorías denominadas normal, sospechoso y patológico. Se clasifica como patológico (equivalente a Categoría III de ACOG) un monitoreo con línea de base inferior a 100 lpm, e ingresan como criterios la variabilidad aumentada y desaceleraciones prolongadas >5 minutos. En la categoría normal (equivalente a Categoría I en ACOG) se mantiene como parámetro de línea de base entre 110 – 160 lpm. (Tabla 3).^{40,45}

NICE 2017 distribuye las variables de acuerdo a los hallazgos en: Tranquilizador, No tranquilizador y Anormal. Aquí se continúa con línea de base inferior de 100, variabilidad aumentada, y se adiciona el criterio de taquicardia como FCF > 180 lpm para categoría anormal (Tabla 4).⁴¹

Durante el trabajo de parto el feto utiliza varios mecanismos adaptativos en respuesta a la hipoxia, lo que generalmente sigue una de las siguientes (Tabla 5):³⁰

1) Hipoxia aguda: Se puede encontrar una desaceleración prolongada de >5 minutos, o más de 3 minutos si está asociada a disminución de la variabilidad intra des-

aceleración. (Figura 9). Este evento puede ser causado por 5 eventos divididos en dos grandes grupos: causas mayores intraparto, que incluye prolapso de cordón, desprendimiento de placenta o ruptura uterina, y causas iatrogénicas como hipotensión materna e hiperestimulación uterina.

2) Hipoxia subaguda: Es un registro CTG del feto que pasa la mayor parte del tiempo desacelerando, asociado la mayoría de casos a hiperestimulación uterina (Figura 10)

3) Hipoxia crónica: Es una hipoxia antenatal que tiene implicaciones durante el trabajo de parto, presenta línea de base en límite superior de normalidad, asociada a variabilidad reducida y aceleraciones infrecuentes y/o ausencia de *cycling*. Se encuentra en fetos con reserva energética reducida y mayor susceptibilidad a sufrir lesiones hipóxicas durante el trabajo de parto (Figura 11).

4) Hipoxia progresiva: Este tipo de hipoxia se presenta con mayor frecuencia durante el trabajo de parto. Suelen presentarse

Tabla 3. Criterios de clasificación, interpretación y manejo recomendado de la cardiotocografía

Descripción	Normal	Sospechoso	Patológico
Línea de base	110 – 160 lpm	Ausencia de al menos una característica de lo normal	< 100 lpm
Variabilidad	5 – 25 lpm	pero sin características patológicas	Disminuida Aumentada Patrón sinusoidal
Desaceleraciones	No repetitivas		Desaceleraciones recurrentes Tardías o prolongadas por > 30 min (o <20 min con variabilidad reducida) Desaceleración > 5 min

Tomado de: Lewis D, Downe S, for the FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Intermittent auscultation. Int J Gynecol Obstet. 2015;131(1):9–12.

Tabla 4. Descripción de las características de seguimiento del cardiotocógrafo – NICE 2017

Descripción	Tranquilizador	No tranquilizador	Anormal
Línea de base	100 – 160 lpm	100 – 109 161 a 180	< 100 o > 180 lpm
Variabilidad	5 – 25 lpm	< 5 lpm por 30 min o > 25 lpm por 15 a 25 min	< 5 lpm por más de 50 min o > 25 lpm por más de 25 min Patrón sinusoidal
Desaceleraciones	Desaceleraciones variables, tempranas o ninguna sin características preocupantes ** durante < de 90 min	Desaceleraciones variables sin características preocupantes ** durante 90 minutos o más O Desaceleraciones variables con cualquier característica preocupante * en hasta el 50% de las contracciones durante 30 minutos o más O Desaceleraciones tardías en más del 50% de las contracciones durante menos de 30 minutos	Desaceleraciones variables con cualquier característica preocupante ** en más del 50% de las contracciones durante 30 min o Desaceleraciones tardías durante 30 minutos o Bradicardia aguda o Desaceleración prolongada que dura 3 minutos o más
<p>** Duración superior a 60 segundos; reducción de la variabilidad de la línea de base dentro de la desaceleración; no volver a la línea de base; forma bifásica (W); sin hombros.</p> <p>+ Aunque una FCFb entre 100 y 109 lpm no es una característica tranquilizadora, continúe con la atención habitual si hay una variabilidad basal normal y no hay desaceleraciones variables o tardías.</p>			

Tomado de: National Guideline Alliance (UK). Addendum to intrapartum care: care for healthy women and babies. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (UK); 2017 Feb. (Clinical Guideline, No. 190.1.)

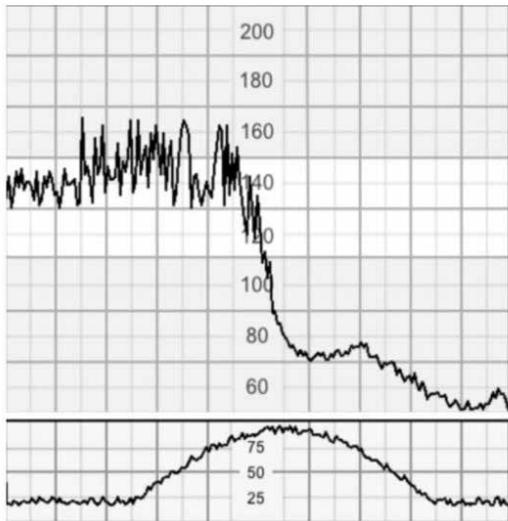
Tabla 5. Monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología – 2018

Hipoxia Aguda	Hipoxia Subaguda	Hipoxia progresiva	Hipoxia Crónica
Desaceleración aguda de más de 5 min o más de 3 min si se asocia a disminución de variabilidad dentro de la desaceleración	Desaceleraciones en la mayor parte del tiempo	1. Desaceleraciones 2. Pérdida de aceleraciones y ausencia de cycling 3. Desaceleraciones más anchas y profundas 4. Aumento de la FCFb 5. Disminución de la Variabilidad 6. FCFb inestable o disminución progresiva en escalones	FCFb en límite alto de normalidad asociado a variabilidad reducida con poca reactividad Aceleraciones infrecuentes y ausencia de cycling Habitualmente asociado a desaceleraciones poco profundas

FCFb: Frecuencia cardíaca fetal basal

Tomado de: Chandharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

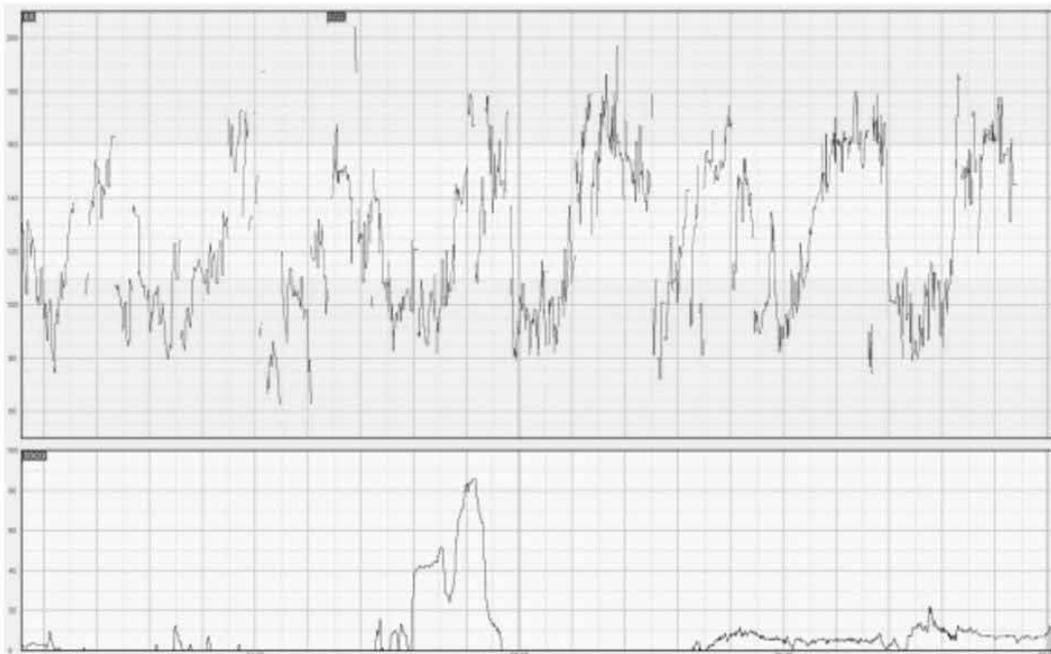
Figura 9. Hipoxia aguda



Tomado de: Chandraharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1-33.

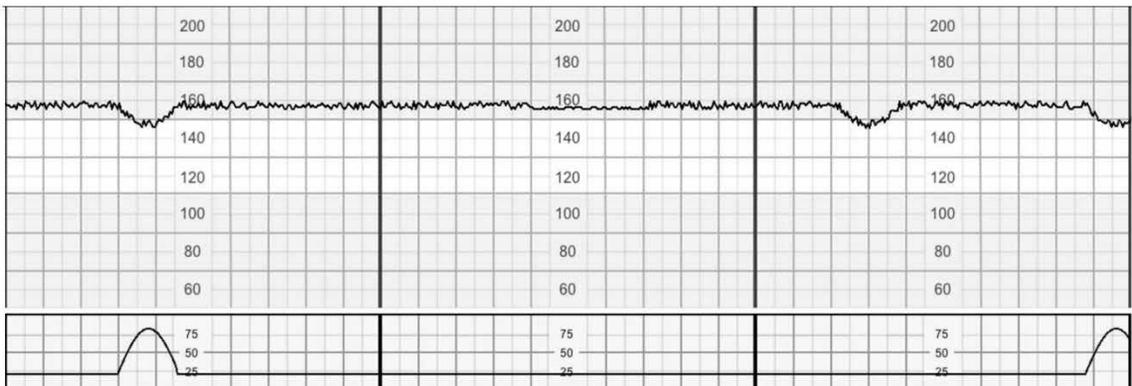
seis eventos en orden cronológico hasta finalizar en la muerte fetal, estos eventos son: 1) evidencia de estrés hipóxico, manifestado por desaceleraciones tardías o variables, 2) pérdida de aceleración y ausencia de cycling, 3) respuesta exagerada al estrés hipóxico, donde las desaceleraciones se hacen más profundas y duraderas, 4) redistribución sanguínea hacia órganos vitales mediada por catecolaminas, desencadenando inicialmente un aumento de la FCF, 5) mayor redistribución que afecta el SNC, presentando disminución de la variabilidad, y por último 6) Fracaso cardíaco terminal con FCF inestable o disminución progresiva de la misma en escalones, generando el patrón “Escalonado hacia la muerte”. De los anteriores, los pasos del 1 al 4 son respuestas compensadas, mientras que 5 y 6 son respues-

Figura 10. Hipoxia subaguda



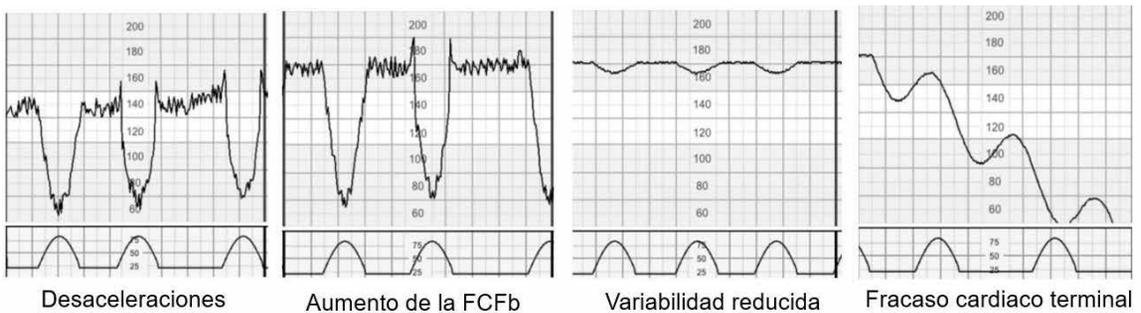
Tomado de: Chandraharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1-33.

Figura 11. Hipoxia crónica



Tomado de: Chandrharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

Figura 12. Hipoxia progresiva



FCFb: Frecuencia cardíaca fetal basal

Tomado de: Chandrharan E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret.* 2018;1–33.

tas descompensadas del feto. Los estadios 4 y 5 pueden ser reversibles siempre y cuando se corrija el estresor antes de que lesione al feto (Figura 12).

INTERVENCIONES EN SOSPECHA DE HIPOXIA

Un registro que indique sospecha de hipoxia requiere intervenciones rápidas con el objetivo de evitar resultados adversos neonatales, esto no significa necesariamente realizar un parto por cesárea o vaginal instrumentado, se debe diagnosticar la causa subyacen-

te de un trazado sospechoso/No tranquilizador o patológico/Anormal e intervenirla.⁴¹

Cambio de posición materna

Un porcentaje importante de los eventos de hipoxia/acidosis son causados por actividad uterina excesiva que puede revertirse reduciendo o deteniendo la infusión de oxitocina, eliminando las prostaglandinas administradas si es posible, y de ser necesario, iniciando tocolisis aguda con agonistas beta-adrenérgicos como salbutamol, terbutalina, o agentes como atosiban (inhibidor de oxito-

cina y vasopresina.) o la nitroglicerina. Recordemos que la posición supina puede causar hiperestimulación uterina debido a estimulación del plexo sacro por el peso uterino o por compresión aorto-cava que reduce la perfusión placentaria, en estos casos las madres se benefician de girarlas a una posición decúbito lateral derecha o izquierda. La compresión transitoria del cordón es otra causa común de cambios en la CTG, y se manifiesta por desaceleraciones variables que pueden revertirse con cambio de posición materna.³⁰

Líquidos endovenosos (LEV)

Los LEV se utilizan habitualmente buscando mejorar los patrones de CTG, pero no hay evidencia que sugiera que esta intervención sea eficaz en mujeres normotensas. La hipotensión materna súbita, que puede ocurrir durante el trabajo de parto después de la analgesia epidural o espinal, se beneficia de la administración rápida de líquidos e incluso de ser necesario, se puede llegar a utilizar un bolo intravenoso de efedrina dado su efecto simpaticomimético.⁴⁰

Administración de oxígeno

Su objetivo es mejorar la oxigenación materna y así optimizar la oxigenación fetal, sin embargo, la evidencia a favor de esta conducta es escasa y diversos ensayos indican que realizar esta medida de manera aislada y rutinaria en maternas con adecuada saturación no es eficaz.⁴⁰

Regla de los 3 minutos

Siempre que se esté frente a un estado fetal de hipoxia aguda y se logren excluir causas mayores (prolapso de cordón, ruptura ute-

rina o abrupcio de placenta), es importante tener en cuenta el manejo bajo la regla de los 3 minutos. Existen tiempos y metas para cada uno: se empieza del minuto 0 al 3, donde sí se evidencia una desaceleración prolongada sin signos de mejoría tras maniobras e intervenciones adecuadas y oportunas, se debe solicitar ayuda, En el minuto 3 al 6 se debe **diagnosticar** la causa subyacente, y de ser una causa mayor, se debe desbarazar por la vía más rápida (cesárea/parto instrumentado), pero si no es ninguna de estas tres causales, se deben aplicar medidas inmediatas para la corrección de la misma como, cambio de posición materna, LEV, tocolisis, etc. Entre los minutos 6 al 9 ya debe visualizarse algún signo de recuperación, como restauración de la variabilidad y mejoría de la FCF, de lo contrario, se debe iniciar la preparación para un parto inmediato. En los minutos 9 al 12 si aún no se ha recuperado la desaceleración, se deben iniciar maniobras para un parto por cesárea o un parto vaginal instrumentado con el objetivo que entre el minuto 12 al 15 se dé el nacimiento.³⁰

Lo ideal es poder abordar la causa subyacente previo al desarrollo de un rastreo patológico/anormal, y de no revertir la situación o que el patrón continúe deteriorándose, tener la capacidad y conocimientos suficientes para decidir, si existe la posibilidad, entre realizar una evaluación adicional o un parto rápido.

CONCLUSIÓN

El monitoreo fetal se transformó en un elemento habitual del control intraparto, siendo utilizado hasta en 96-100% de las situaciones, sin embargo, no debemos olvidar que su valor es limitado en cuanto a predicción de salud fetal dado su VPP bajo.

Se debe contar con los conocimientos suficientes y actualizados para poder usarse en el contexto clínico, realizando una cuidadosa interpretación del trazado, con el fin de disminuir las intervenciones innecesarias y dejar de contribuir al aumento de la tasa de cesárea.

Bibliografía

1. Gültekin-Zootzmann B. History of monitoring the human fetus. The history of monitoring the human fetus. *J Perinat Med.* 1975; 3: 135-144. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jpme.1975.3.3.135>
2. Krebs HB, Petres RE, Dunn LJ. Intrapartum fetal heart rate monitoring. VIII. Atypical variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(3):297-305. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(83\)90714-7/pdf](https://www.ajog.org/article/0002-9378(83)90714-7/pdf) [Consultado 18 Agosto 2021]
3. Zárate, A., Manuel-Apolinar L, & Hernández-Valencia, M. (2017). Un tributo a Roberto Caldeyro-Barcia, considerado el pionero de la Perinatología. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31(1), 39-43.
4. Caldeyro-Barcia R, Casacuberta C, Bustos R, Giussi G, Gulin L, Escarcena L, et al. Correlation of Intrapartum Changes in Fetal Heart Rate with Fetal Blood Oxygen and Acid-Base State. *Diagnosis and Treatment of Fetal Disorders.* In: Adamsons K. (eds) *Diagnosis and Treatment of Fetal Disorders.* Springer, Berlin, Heidelberg.1968 p205-225.
5. Ayres-de-Campos D. Electronic fetal monitoring or cardiotocography, 50 years later: What's in a name? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):545-546. Disponible de: DOI: 10.1016/j.ajog.2018.03.011
6. Rooth G, Huch A, Huch R. Guidelines for the use of Fetal Monitoring. *Int J Gynecol Obs.* 1987;25(3):159-67. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(87\)90012-9](https://doi.org/10.1016/0020-7292(87)90012-9)
7. Stout MJ, Cahill AG. Electronic Fetal Monitoring: Past, Present, and Future. *Clin Perinatol.* 2011;38(1):127-42. Disponible en: doi: 10.1016/j.clp.2010.12.002.
8. Chandraran E. *Handbook of CTG Interpretation. From patterns to physiology.*Cambridge University Press, 2017
9. Schmidt J V., McCartney PR. History and development of fetal heart assessment: A composite. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2000;29(3):295-305. Disponible en: doi: 10.1111/j.1552-6909.2000.tb02051.x
10. Kubli FW, Hon EH, Khazin AF, Takemura H. Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104(8):1190-206. Disponible en: doi: 10.1016/s0002-9378(16)34294-6.
11. Goodlin RC. History of fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133(3):323-52. Disponible en: doi: 10.1016/0002-9378(79)90688-4
12. Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Twenty-five years after the FIGO guidelines for the use of fetal monitoring: Time for a simplified approach? *Int J Gynecol Obstet.* 2010;110(1):1-6. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijgo.2010.03.011.
13. Thomas J, Kavanagh J, Kelly T. The use of electronic fetal monitoring. *RCOG.* 2001;1-136p. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/266048565_The_Use_of_Electronic_Fetal_Monitoring
14. Slawson DC. Uncertain value of electronic fetal monitoring. *The Journal of Family Practice.* 1996;42(6):563-4.
15. Barrena MN, Carvajal CJ. Evaluación fetal intraparto. Análisis crítico de la evidencia. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.* 2006;71(1):63-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000100011>
16. Devane D, Lalor JG, Daly S, McGuire W, Cuthbert A, Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing (Review) *Summary of findings for the main comparison. Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;(1). Disponible en: doi: 10.1002/14651858.CD005122.pub5.
17. Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics & Gynecology.* 2014; 124(1):182-192. Disponible en: doi: 10.1097/01.AOG.0000451759.90082.7b.
18. Pettker CM, Campbell KH. Antepartum Fetal Assessment. In, Gleason CA, Juul SE. (eds.) *Avery's Diseases of the Newborn.* Tenth Edition. Elsevier Inc.; 2018. p.145-157. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40139-5.00014-0>.
19. Garcia Moro P. Circulación Fetal. *Cuadernos del Tomás.* 2018;10(10):141-52. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6573030>
20. Ayres-De-Campos D, Spong CY, Chandraran E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2015 Oct;131(1):13-24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
21. Cannizzaro CM, Paladino MA. Fisiología y fisiopatología de la

- adaptación neonatal. *Anestesia Analgesia Reanimación*. 2011; 24(2): 59-74. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732011000200004&lng=es.
22. De la Fuente V, Zapardiel Gutierrez J, Bajo Arenas JJ. Control del Bienestar Fetal Intarparto. 2012;29-31.
23. Larma JD, Silva AM, Holcroft CJ, Thompson RE, Donohue PK, Graham EM. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring and the identification of metabolic acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):301(1)-301-8. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.053.
24. Clerici G, Luzietti R, Di Renzo GC. Monitoring of antepartum and intrapartum fetal hypoxemia: Pathophysiological basis and available techniques. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):246-53. Disponible en: doi: 10.1159/000047100.
25. García-Alix A, Quero J. Estado fetal no tranquilizador, asfixia perinatal y encefalopatía neonatal Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. *An Esp Pediatr*. 2007; 39, 381-4. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-estado-fetal-no-tranquilizador-asfixia-articulo-13076760>
26. Vélez JE. Sufrimiento fetal. Un tema siempre actual. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 1996;47(4):225-9. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.18597/rcog.1460>
27. Williams KP, Galerneau F. Intrapartum fetal heart rate patterns in the prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):820-3. Disponible en: doi: 10.1067/mob.2003.183.
28. Carrasco DA, Valladares CO. Predictive Values in Fetal Monitoring in Prolonged Pregnancies. *Rev Médica los Postgrados Med UNAH*. 2006;9(3):388-93. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/2006/pdf/Vol9-3-2006.pdf>
29. Alfonso J, Báez M. Regulación del Sistema Cardiovascular por el Sistema Nervioso Autónomo. *Libros Abiertos*. 2008;36. Disponible en: http://www.fbio.uh.cu/ginvest/mesna/vfc_docs/RegulacionAutonomicaCardiovascular.pdf
30. Chandraran E, Evans S, Krueger D, Pereira S, Skivens S, Zaima A. Guía de monitorización fetal intraparto basada en fisiopatología. *Physiol CTG Interpret*. 2018;1-33. Disponible en: <https://www.icarectg.com/wp-content/uploads/2018/05/Gu%C3%ADa-de-monitorizaci%C3%B3n-fetal-intraparto-basada-en-fisiopatolog%C3%ADa.pdf>
31. Ross MG, Amaya K, Richardson B, Frasch MG. Association of atypical decelerations with acidemia. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1107-8. Disponible en: doi: 10.1097/AOG.0b013e31828c5a65.
32. Martin CB. Normal Fetal Physiology and Behavior, and Adaptive Responses with Hypoxemia. *Semin Perinatol*. 2008;32(4):239-42. Disponible en: doi: 10.1053/j.semperi.2008.04.003.
33. Signore C, Spong C. Overview of antepartum fetal assessment. En *UptoDate*, Berghella V (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 18 de agosto de 2021).
34. Pinas A, Chandraran E. Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;30:33-47. Disponible en: doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.022.
35. Rosser J. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Pract Midwife*. 2002;5(5):26.
36. Low JA. Intrapartum fetal asphyxia: Definition, diagnosis, and classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(5):957-9. Disponible: DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70385-5
37. Development H. Electronic fetal heart rate monitoring : Research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(6):1385-90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70079-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70079-6)
38. Blackwell SC, Grobman WA, Antoniewicz L, Hutchinson M, Bannerman CG. Interobserver and intraobserver reliability of the NICHD 3-tier fetal heart rate interpretation system. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):1-378. Disponible: DOI: 10.1016/j.ajog.2011.06.086
39. Gallo DM. Monitorización electrónica fetal y medicina basada en las evidencias. Actualización. *Rev Colomb Salud Libr* 2015;5(1):61-6.
40. Lewis D, Downe S, for the FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Intermittent auscultation. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(1):9-12. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.019
41. National Guideline Alliance (UK). Addendum to intrapartum care: care for healthy women and babies. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Feb. (Clinical Guideline, No. 190.1) Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190/evidence/appendices-a-to-f-and-h-to-k-for-addendum-190.1-pdf-4365472287>
42. Parer JT, Ikeda T, King TL. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development report on fetal heart rate monitoring. *Obstet Gynecol*. 2009;114(1):136-8. Disponible: DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ab475f
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstetrics and gynecology*. 2009. pp.192-202. Disponible: DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181aef106

44. Schiermeier S, Westhof G, Leven A, Hatzmann H, Reinhard J. Intra- and interobserver variability of intrapartum cardiotocography: A multicenter study comparing the FIGO classification with computer analysis software. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(3):169–73. Disponible: DOI: 10.1159/000327133
45. Committee for Safe Motherhood and Newborn Health de FIGO. Curso de Monitoreo Fetal elaborado. FASGO. 2015. Disponible: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/actividades-de/jornadas-cursos-y-otras-actividades/1105-curso-de-monitoreo-fetal-elaborado-por-figo>
18. Vervoort A, van der Voet LF, Hehenkamp W, Thurkow AL, van Kesteren P, Quartero H, et al. Hysteroscopic resection of a uterine caesarean scar defect (niche) in women with postmenstrual spotting: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2018 Feb;125(3):326–334.
19. Di Spiezio Sardo A, Zizolfi B, Calagna G, Giampaolino P, Paoletta F, Bifulco G. Hysteroscopic Isthmoplasty: Step-by-Step Technique. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Feb;25(2):338–9.
20. Casadio P, Gubbini G, Morra C, Franchini M, Paradisi R, Seracchioli R. Channel-like 360° Isthmocele Treatment with a 16F Mini-Resectoscope: A Step-by-step Technique. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Nov-Dec;26(7):1229–30.

Distrofia muscular congénita por déficit de merosina: presentación de un caso evaluado en etapa prenatal

Bárbara Lawlor Sclavo¹, Alejandra Tapié Nicolini²,
Soledad Rodríguez Masobrio³, Soledad Bottaro⁴,
Verónica Fiol⁵, Ana Bianchi⁶, Víctor Raggio Risso⁷

Resumen

Las distrofias musculares congénitas (DMC) son enfermedades hereditarias muy heterogéneas. El diagnóstico se basa en criterios clínicos: inicio neonatal o infantil precoz, predominando la hipotonía, movilidad reducida y contracturas, histológicos: signos distróficos en músculo y de genética molecular.

Son entidades de herencia autosómica recesiva. Se clasifican en las que comprometen el sistema nervioso central y las que no (forma clásica).

Este último grupo se subdivide en distrofias sin déficit de merosina y con déficit de merosina, ya que esto marca una diferencia pronóstica sustancial.

El gen responsable de la DMC por déficit de merosina: LAMA2, se encuentra en el cromosoma 6 (6q22.33). Este gen es el responsable de la producción de laminina alfa 2, parte del complejo merosina, proteína que actúa en la estabilidad de la membrana muscular y de la cual depende la integridad del complejo distrofina-gluco proteína. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de esta afección. La pareja consultante ya tenía una hija con diagnóstico clínico y por biopsia muscular e inmunohistoquímica de DMC por déficit de merosina, pero sin confirmación a nivel del gen. Se realizó el diagnóstico molecular a la niña y se confirmó el estado de portador en ambos padres, habiéndose determinado la no afectación del feto.

Palabras claves: Genética, Genética Clínica, Diagnóstico prenatal, Distrofias musculares, Mutaciones, Enfermedades raras.

- 1 Doctora en Medicina. Diploma en Genética Médica. Orcid: 0000-0002-8256-2394
- 2 Prof. Adj. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0002-3069-925X
- 3 Asistente. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0002-9823-0108
- 4 Docente asociado, Unidad de Medicina Prenatal, Clínica Ginecotológica A, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0003-2550-9148
- 5 Ex-profesora Adjunta de Clínica Ginecotológica A, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0002-4808-9302
- 6 Directora, Unidad de Medicina Prenatal CHPR. Orcid: 0000-0003-1045-1190
- 7 Prof. Agdo. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. Orcid: 0000-0001-5389-5002.

Correo electrónico: vraggio@fmed.edu.uy

Recibido: 13/12/2022 Aceptado: 15/02/2022

Abstract

Congenital muscular dystrophies (CMD) are highly heterogeneous inherited diseases. The diagnosis is based on clinical criteria: neonatal or early infantile onset, predominating hypotonia, reduced mobility and contractures, histological: dystrophic signs in muscle and molecular genetics.

They are entities of autosomal recessive inheritance. They are classified into those that involve the central nervous system and those that do not (classical form). The latter group is subdivided into non-merosin-deficient and merosin-deficient dystrophies, since this makes a substantial prognostic difference.

The gene responsible for merosin deficiency CMD: LAMA2, is located on chromosome 6 (6q22.33). This gene is responsible for the production of alpha 2 laminin, part of the merosin complex, a protein that acts on the stability of the muscle membrane and on which the integrity of the dystrophin-glycoprotein complex depends.

A case of prenatal diagnosis of this condition is presented. The consulting couple already had a daughter with a CMD clinical and histological diagnosis made by muscle biopsy and immunohistochemistry of CMD due to merosin deficiency, but without confirmation at the genetic level. It was possible to carry out the molecular diagnosis on the girl and confirm the carrier status in both parents, with which it was possible to determine the non-involvement of the fetus.

Key words: Clinical Genetics, Prenatal Diagnosis, Muscular Dystrophies, Mutations, Rare Diseases.

INTRODUCCIÓN

Las distrofias musculares congénitas (DMC) son un grupo de enfermedades hereditarias poco frecuentes, muy heterogéneas en su

presentación clínica y en su etiología genética. La mayoría son monogénicas con herencia autosómica recesiva¹.

La distrofia muscular relacionada con gen LAMA2 (DRLAMA-2) es una enfermedad autosómica recesiva que representa el 30% de las DMC. Está causada por mutaciones en el gen LAMA2 (6q22-q23) que codifica para la subunidad alfa-2 de la laminina-2 o merosina, una proteína de la matriz extracelular que participa en la estabilidad del citoesqueleto y en la apoptosis².

La forma clásica de presentación se caracteriza por hipotonía severa, de instalación antes de los 6 meses de vida y creatinofosfoquinasa (CPK) elevada³. Si bien muchos pacientes adquieren la sedestación y algunos consiguen la bipedestación, la marcha independiente se logra excepcionalmente. La expectativa de vida es de 30 años pero algunos pacientes mueren en la primera década de vida principalmente por complicaciones respiratorias. No existe un tratamiento efectivo hasta la fecha⁴. Característicamente la CPK se encuentra por encima de 1000 UI/L y la biopsia muscular muestra cambios distróficos con déficit de merosina.

El diagnóstico molecular se realiza mediante la identificación de dos variantes patogénicas en el gen LAMA2.

Se presenta y analiza, desde el punto de vista clínico y molecular, un caso ilustrativo, tanto en el contexto del diagnóstico específico de una enfermedad genética como en el del diagnóstico prenatal.

CASO CLÍNICO

Consulta una pareja, no consanguínea, para asesoramiento genético prenatal dado el antecedente de una hija de 6 años con diagnóstico de distrofia muscular congénita. Habían

consultado previamente al equipo de interrupción voluntaria del embarazo, pensando en la posibilidad de este procedimiento frente al temor a la posible afectación del feto. Cursando tercera gestación, de 7 semanas de edad gestacional al momento de la consulta.

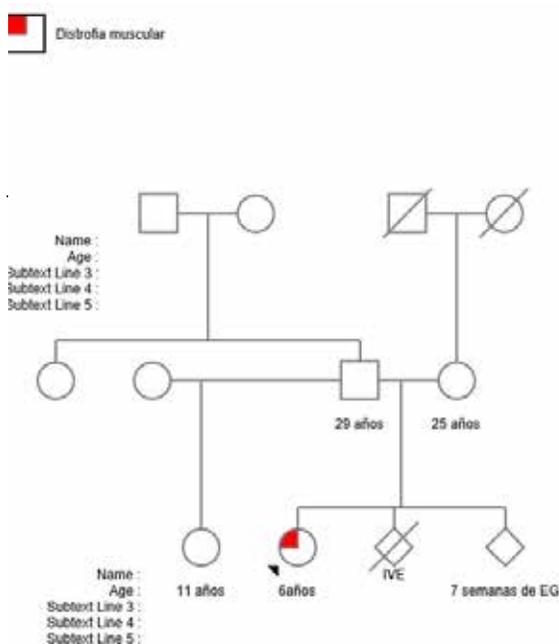
La hija de 6 años presentó hipotonía desde el nacimiento acompañada de pie bot bilateral. Tuvo un retraso marcado en las conductas motoras, no logró la marcha liberada. Crecimiento y desarrollo cognitivo adecuados. Presentó CPK elevada (4081UI/L) y biopsia muscular con cambios miopáticos crónicos compatibles con DMC por déficit de merosina. No se realizó el diagnóstico genético.

En la Figura 1 se muestra la genealogía de la familia. La pareja tuvo un segundo embarazo que interrumpió por riesgo de recurrencia de la enfermedad, sin tener un diagnóstico prenatal. Si el feto de la gestación en

lo que se confirma que las mutaciones están en trans (heterocigosis compuesta) y se establece el diagnóstico de DRLAMA2.

Se realiza biopsia vellosidades coriales, para realizar la búsqueda de las mutaciones familiares en el feto. El resultado informa que el feto es heterocigota para una de las mutaciones (c.3123T>A) en el gen LAMA2, por lo que se espera que no sea afectado. La ecografía realizada en este momento fue normal. Frente a estos resultados la familia decide continuar con la gestación, la cual llegó a término, por parto vaginal a las 38 semanas. Fue un recién nacido, de sexo femenino, adecuado peso para edad gestacional, vigoroso, sin dismorfias clínicas evidentes y que no presento debilidad muscular, hipotonía o contracturas articulares. Alta conjunta a las 48 horas de vida.

Figura 1.
Genealogía de la familia. En rojo se muestra el caso problema



DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una pareja que tiene una hija de 6 años con una enfermedad genética sin diagnóstico molecular, y la problemática e incertidumbre que esto implica frente a la nueva gestación en curso.

La hipotonía de inicio temprano, la debilidad axial y la incapacidad de alcanzar la deambulación aún con 24 meses, junto con la CPK marcadamente elevada son muy orientadores de una DRLAMA2, patología causada por mutaciones en el gen LAMA2 que provocan un déficit de merosina.⁵ Este déficit puede demostrarse mediante la biopsia muscular e inmunohistoquímica. La biopsia realizada en la paciente era compatible con el planteo.

Por esta razón se solicitó la secuenciación⁶ del gen LAMA2 que informa dos variantes. Una de las variantes detectada, c.2450+2T>G, genera una pérdida de un si-

tio de splicing, con un probable efecto deletéreo a nivel de la proteína, al alterar el procesamiento del ARNm.⁷ No había sido descrita previamente. No aparece en bases de datos de variantes en individuos sanos lo que permite clasificarla como “probablemente patogénica”⁸. La otra variante (c.3123T>A (p.C1041*)) genera un codón de STOP prematuro dando producto a una proteína trunca. El Stop se produce en la posición 1041 de una proteína de más de 3000 AA, por lo que provoca la pérdida de aproximadamente los dos tercios finales de la proteína. Se espera una severa afectación de la función proteica y probablemente una anulación de este alelo por el mecanismo de degradación del ARN mensajero mediada por mutaciones terminadoras (*Nonsense Mediated Decay*). Tampoco ha sido descrita previamente y no aparece en bases de datos poblacionales de individuos sanos. Esta variante se clasifica como probablemente patogénica. Se encontró, por tanto, un genotipo compatible con DRLAMA2, la que se sospechaba fuertemente por la clínica y los hallazgos de la biopsia.

Contar con el diagnóstico genético permite realizar una asociación entre el genotipo y la severidad de la enfermedad. Las mutaciones que provocan pérdida de función llevan a deficiencia completa de merosina y fenotipos severos, mientras que las variantes con cambio de sentido particularmente en las regiones terminales se asocian a un déficit parcial de merosina y una presentación clínica más leve. En la paciente se detectaron dos variantes de pérdida de función, lo cual se correlaciona con su fenotipo severo.

El uso del NGS ha mejorado en gran medida las capacidades de diagnóstico para RD LAMA2, y la mayoría de los pacientes con deficiencia de merosina portan variantes patogénicas recesivas en el gen LAMA2⁹ como vi-

mos en esta familia. La predicción de la gravedad clínica se basa no solo en el conocimiento de la cantidad residual de merosina sino también en la ubicación y mecanismo mutacional de las variantes LAMA2.

Más relevante para la situación clínica presentada es que el diagnóstico genético posibilita la búsqueda de las mutaciones en el feto. El estudio prenatal es posible sólo cuando las mutaciones familiares son conocidas ya que el estudio fetal directo puede llevar a errores diagnósticos debido a una mayor dificultad en la interpretación de las variantes. En el caso de las familias en las que no se han detectado dos variantes patogénicas pero la biopsia muscular es compatible, se puede ofrecer el análisis inmunohistoquímico en muestras de vellosidades coriales debido a que la laminina se expresa en el trofoblasto desde la semana 9.¹⁰ Sin embargo la interpretación es desafiante si el déficit es parcial y solo se recomienda en los casos en que el paciente índice tiene un déficit severo.¹¹

Las muestras para el diagnóstico genético prenatal pueden obtenerse de biopsia de vellosidades coriales a partir de las 11 semanas, de la amniocentesis a partir de las 15 semanas o de la cordocentesis. Las muestras de vellosidades coriales son preferibles en estos casos de potencial interrupción de la gestación ya que cuanto antes se realice el procedimiento, menor es el riesgo para la embarazada. Dado que la pareja consultó de forma precoz, se logró obtener el diagnóstico molecular de la niña rápidamente y realizar la búsqueda de las mutaciones en una biopsia de vellosidad corial a las 11 semanas de edad gestacional. Se evidenció que el feto era heterocigota para la mutación c.3123T>A (p.C1041*) en el gen LAMA2, por lo que no estaría afectado. La evaluación al nacimiento

no mostró alteraciones en consonancia con el diagnóstico molecular (estado de portador para una mutación de una enfermedad autosómica recesiva), estando planeado el seguimiento en su etapa de lactante.

El riesgo de recurrencia de esta pareja en la que ambos son heterocigotos es de 25%. El diagnóstico preimplantacional, si bien no se pudo realizar en este caso puede plantearse para futuros embarazos de la pareja. El mismo implica una fertilización in vitro, búsqueda de las mutaciones familiares en los embriones, selección e implantación de embriones sin las dos mutaciones. Cuando es posible, la evaluación de la pareja durante el período preconcepcional es la mejor manera de abordar el asesoramiento genético y la planificación para el diagnóstico prenatal. Igualmente la derivación durante el embarazo temprano también permite la opción de pruebas prenatales¹² como ocurrió en este caso.

CONCLUSIÓN

Los esfuerzos por lograr el diagnóstico específico en los pacientes que padecen una distrofia muscular tiene como objetivos definir planes terapéuticos, establecer pronósticos y brindar asesoramiento genético a la familia.

Se presenta un caso en el que se descarta la presencia de una enfermedad genética de manera prenatal, durante el curso del primer trimestre del embarazo, cuya dificultad radica en que no se contaba con el diagnóstico molecular específico de la enfermedad al momento de la gestación. Lograr rápidamente este diagnóstico en la niña afectada permitió estudiar al feto y descartar el diagnóstico de DRLAMA2.

Es fundamental destacar que el asesora-

miento interdisciplinario en esta pareja permitió tomar una decisión reproductiva estando adecuadamente informados y contenidos frente a la eventual posibilidad de afectación fetal.

Bibliografía

1. Emery A. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687-95.
2. Gawlik, K.I., Durbeej, M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skeletal Muscle* 1, 9 (2011). <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-9>
3. Mathews DK. Muscular dystrophy overview. *Neurol Clin* 2003;21:795-816.
4. Bonnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular Disord*. 2014;24(4):289-311.
5. Hui CM; Kwong I, Lam SY, Loo KT. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy in two siblings. *Hong Kong Med J*. 2004;10:423-6.
6. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):253-268. doi:10.1038/nrg.2017.116.
7. Amanda J. Ward and Thomas A. Cooper, The Pathobiology of Splicing. *J Pathol*. 2010; 220(2): 152-163. doi: 10.1002/path.2649.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.
9. Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, Bönnemann CG, Muntoni F. LAMA2-Related Dystrophies: Clinical Phenotypes, Disease Biomarkers, and Clinical Trial Readiness. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:123. doi:10.3389/fnmol.2020.00123.
10. Fadiloglu E, Ozten G, Unal C, Talim B, Topaloglu H, Sinan Beksac M. "Prenatal diagnosis of merosin-deficient muscular dystrophy." *Fetal and Pediatric Pathology* 37.6 (2018): 418-423.
11. Vainzof M, Richard P, Herrmann R, Jimenez-Mallebrera C, Talim B, Yamamoto L, et al. Prenatal diagnosis in laminin alpha2 chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: a collective experience of five international centers. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(9-10):588-94. doi: 10.1016/j.nmd.2005.04.009.
12. Thakur, Seema, et al. Next-Generation Sequencing-Based Testing

of Mendelian Disorders in Families Seeking Prenatal Diagnosis: An
Analysis of 25 Cases. Genetic Clinics 2021;14(4). Disponible en: [http://
iavg.in/genetic_clinics/adm/articlepdf/genevista_01_October_
December_2021.pdf](http://iavg.in/genetic_clinics/adm/articlepdf/genevista_01_October_December_2021.pdf).

Neoplasia trofoblástica gestacional: mola invasora

Reporte de un caso clínico

Gabriela Fontoura¹, Soledad Dotti², Estela Citrín³

Resumen

La enfermedad trofoblástica gestacional incluye un amplio espectro de enfermedades de la placenta, que van desde formas benignas hasta patologías con potencial maligno denominadas neoplasia trofoblástica gestacional. Dentro de las neoplasias se encuentran la mola invasora, coriocarcinoma, tumor del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelial. Se analiza el caso clínico de una paciente de 26 años, cursando el primer trimestre de embarazo, en el cual se realizó diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional a forma de mola hidatiforme parcial, que en la evolución resultó ser una mola inva-

sora. El objetivo de este trabajo fue revisar pautas de diagnóstico, clasificación y manejo terapéutico según los distintos niveles de riesgo de la enfermedad.

Palabras claves: enfermedad trofoblástica gestacional, mola hidatiforme, neoplasia trofoblástica gestacional, mola invasora, hCG.

Abstract

Gestational trophoblastic disease includes a wide spectrum of diseases of the placenta, ranging from benign forms to pathologies with malignant potential called gestational trophoblastic neoplasia. Neoplasms include invasive mole, choriocarcinoma, placental site tumor, and epithelial trophoblastic tumor. We analyzed the clinical case of a 26-year-old patient, in the first trimester of pregnancy, to whom a diagnosis of gestational trophoblastic disease in the form of a partial hydatidiform mole was made, which in the evolution turns out to be an invasive

1 Residente Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Escuela del Litoral. Paysandú, Uruguay. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Clínica Ginecotocológica "A" Prof. Dr. Briozzo. Montevideo, Uruguay. ORCID 0000-0003-0911-9086

2 Residente Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Escuela del Litoral. Paysandú, Uruguay. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Clínica Ginecotocológica "A" Prof. Dr. Briozzo. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-4875-961X

3 Médica-Ginecotocóloga. Diplomada en Medicina Sexual. Clínica Ginecotocológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-4551-5107

Correo electrónico: ga.foncai@gmail.com

mole. The objective of this work was to review guidelines for diagnosis, classification, and therapeutic management according to the different levels of risk of the disease.

Key words: gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, gestational trophoblastic neoplasia, invasive mole, hCG.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) está constituida por un grupo heterogéneo de tumores relacionados con el embarazo, originados por defectos en la diferenciación del trofoblasto. Incluye un amplio espectro de entidades clínico patológicas que van desde formas benignas como ocurre en la mola hidatiforme completa y la mola hidatiforme parcial; o formas malignas también conocidas como neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), que incluye a la mola invasora, el coriocarcinoma, tumor trofoblástico epiteloide o el tumor trofoblástico del sitio placentario. La NTG tiene alta capacidad metastásica, así como morbilidad y mortalidad. En este trabajo presentamos el caso clínico de una paciente con ETG a forma de mola hidatiforme parcial, que presentó mala evolución luego de la evacuación uterina, diagnosticándose con estudio de imagen mola invasora. Ésta se trata de una patología poco frecuente y su reconocimiento temprano es decisivo, por las posibles complicaciones de hemorragia uterina grave, perforación uterina con hemoperitoneo y abdomen agudo, así como la progresión a coriocarcinoma. Se caracteriza por la penetración profunda de vellosidades coriales con degeneración hidrópica y estructuras trofoblásticas dentro del miometrio o invasión de los vasos uterinos. El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de la elevación de β hCG y

estudios de imagen como la ecografía y resonancia magnética. El diagnóstico definitivo es proporcionado por el estudio histológico de la muestra en casos de intervención quirúrgica, sin embargo, no siempre se realiza ya que la mayoría de las pacientes con NTG pueden ser curadas con un tratamiento oportuno de quimioterapia y complementadas con la cirugía según la evaluación personalizada de cada paciente. La tasa global de curación entre las pacientes con NTG no metastásica y de bajo riesgo es de casi el 100%. La histerectomía total con conservación de ovarios es una opción de tratamiento cuando la paciente no presenta deseo concepcional.

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años. Procedente de Paysandú. Soltera. Raza blanca. Sin antecedentes familiares ni personales a destacar. De los antecedentes ginecológicos destacamos menarca a los 13 años, ciclos regulares, método de barrera como método anticonceptivo, colpocitología oncológica vigente, normal. Antecedentes obstétricos: 1 gestación 1 cesárea. Recién nacido de término, sano.

Cursando embarazo de 12 semanas y 6 días por fecha de última menstruación, no buscado, aceptado, mal tolerado por emesis gravídica, sin repercusión hidroelectrolítica. En el *screening* ecográfico del primer trimestre es derivada con informe que establecía: útero aumentado de tamaño, regular, con endometrio engrosado 44 mm, heterogéneo, con áreas anecoicas irregulares, vascularizado, compatible con mola hidatiforme. No presenta saco gestacional. No se visualizan quistes tecaluteínicos.

En el examen físico la paciente presentaba buen estado general, presión arterial

130/80 mmHg, normocoloreada, bien hidratada y perfundida. Examen pleuropulmonar y cardiovascular normal. Abdomen blando, depresible, sin dolor a la palpación. En examen genital con espéculo se veía cuello uterino y vagina sin lesiones, sin metrorragia. Al tacto vaginal cuello uterino de consistencia ginecológica, 3 cm de longitud y cerrado, útero en anteroversoflexión, histeromegalia discordante en más con la amenorrea. No se tactaban tumoraciones parauterinas.

Tras el ingreso la β hCG cuantitativa tuvo un valor inicial de 478.400 mUI/ml. Radiografía de tórax normal. Función tiroidea normal. Hemograma, crasis, función renal, ionograma y funcional y enzimograma hepático dentro de los parámetros normales. Proteinuria en 24 horas negativa.

Con diagnóstico de ETG se realizó se realizó legrado evacuador aspirativo, sin complicaciones. Se obtuvo escaso material de legrado y el mismo fue enviado a anatomía patológica, siendo el resultado correspondiente a mola hidatiforme parcial.

En la evolución la paciente se presentaba con buen estado general, sin genitorragia, pero aún con histeromegalia como una gravidez de 4 meses, y dado el descenso no significativo de β hCG cuantitativa, siendo los valores 5900 mUI/ml, se realizó resonancia magnética de abdomen y pelvis que informó útero aumentado de tamaño de 104x67x95 mm, tumoración heterogénea, con márgenes mal delimitados, indistintos entre el tumor y el miometrio, con contenido hemorrágico en su interior. Ovarios sin particularidades. Hallazgos sugestivos de mola invasora. (Figuras 1 y 2). Se solicitó tomografía computada de cráneo y tórax que no evidenció metástasis a distancia.

Dado que la paciente no presentaba deseo concepcional, se evaluó en conjunto con

Figura 1.

Corte axial de RM pelvis donde se evidencia útero con tumoración heterogénea con márgenes mal delimitados indistintos entre tumor y miometrio (A). Mola invasora.



Figura 2.

Corte sagital de RM pelvis útero ocupado por tumoración que infiltra la pared miometrial (A). Presenta halo hiperintenso en su interior que podría corresponder a contenido hemorrágico (B).



ella y el servicio de oncología la terapéutica, optando finalmente por el tratamiento quirúrgico radical con histerectomía y eventual necesidad de quimioterapia según evolución de β hCG. La cirugía se realizó sin complicaciones. Se realizó histerectomía total vía abdominal con conservación de ovarios que se presentaban con su forma y tamaño normal. En la exploración abdominal no se observaron elementos sugestivos de diseminación de la enfermedad más allá del útero. La anatomía patológica informó a nivel macroscópico cavidad endometrial ampliamente di-

Figura 3.
Aspecto macroscópico de la pieza de histerectomía.



latada por presencia de estructuras vesiculosas, friables, asociados a hemorragia. Presencia de lecho hemorrágico con invasión parcial al miometrio. (Figura 3). A nivel microscópico cuello uterino sin evidencia de lesión estromal, abundantes vellosidades coriales e hiperplasia trofoblástica. Células trofoblásticas (predominantemente sicitiotrofoblásticas), rodeadas de fibrina. En suma: **neoplasia trofoblástica gestacional, mola invasora.**

El post operatorio transcurrió sin complicaciones y la paciente fue dada de alta a domicilio a las 72 horas. Se realizó control clínico y determinación de β hCG semanalmente en el primer mes de post operatorio. Los valores de β hCG disminuyeron gradualmente hasta negativizarse en la 4^{ta} semana. La paciente se mantiene con buen control clínico y β hCG indetectable tras 18 meses de la cirugía, por lo que no ha requerido tratamiento complementario con quimioterapia.

DISCUSIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional se origina de tejido placentario anormal y consiste en una serie de patologías asociadas

al embarazo que incluye un amplio espectro de entidades clínico patológicas que van desde formas benignas como la mola hidatiforme parcial, mola hidatiforme completa, hasta patologías malignas, también conocidas como neoplasia trofoblástica gestacional, que incluye mola invasora, coriocarcinoma, tumor del sitio placentario (TSP) y tumor trofoblástico epitelial (TTE).¹

En un embarazo normal el tejido trofoblástico sano invade el endometrio y desarrolla una rica vasculatura que eventualmente conforma la placenta. En la ETG los mecanismos de regulación fallan, generando una proliferación anormal del tejido trofoblástico, capaz de producir tumores altamente invasivos, metastásicos y muy vascularizados.²

La incidencia de esta patología varía según la localización geográfica. Los datos respecto a la incidencia del embarazo molar en Uruguay son similares a los datos reportados en Estados Unidos, siendo 1 cada 1100 embarazos. Es más prevalente en Asia con una incidencia de 12 por cada 1000 embarazos.³

La mola hidatiforme constituye la variedad más frecuente de ETG. Las mismas pueden ser parciales o completas. La mola hidatiforme parcial suele cursar sin incremento del volumen uterino, no siendo el caso de nuestra paciente que cursaba una gestación con histeromegalia regular discordante en más con la edad gestacional; excepcionalmente presenta complicaciones como el hipertiroidismo, insuficiencia respiratoria o quistes luteínicos prominentes como en el caso de la mola completa. El diagnóstico se realiza con el material proveniente del legrado.

Las pacientes con mola hidatiforme parcial presentan riesgo elevado de preeclampsia (algo más del 40%) en una etapa más tar-

día en comparación con la mola completa. Los niveles de β hCG pueden ser normales o discretamente elevados.

La mola hidatiforme completa ocurre en 1 de cada 40 gestaciones molares, 1 de cada 15000 abortos, y 1 de cada 150.000 embarazos normales.

Aproximadamente el 80% de los casos de ETG son molas completas. En la mola completa la masa intrauterina tiene mayor volumen que en la mola parcial y todas las vellosidades se encuentran alteradas. La alteración hidrópica universal se compara con un racimo de uvas. Cursa con niveles muy significativos de β hCG. El tratamiento de elección es la evacuación uterina y seguimiento de los niveles de β hCG, teniendo en cuenta el riesgo de transformación a NTG principalmente mola invasora y coriocarcinoma.

La mola invasora es poco frecuente y su reconocimiento temprano es esencial. Se caracteriza por la excesiva proliferación trofoblástica y extensa penetración del trofoblasto dentro del miometrio. La persistencia de las vellosidades placentarias la distingue morfológicamente del coriocarcinoma y del tumor de sitio placentario.

Los riesgos de la mola invasora son hemorragia uterina severa, el sangrado puede ser tanto vaginal como intraperitoneal por perforación uterina, progresión a coriocarcinoma, metástasis a distancia (vulva, vagina, cérvix, pulmón, etc.).^{4,5,6,7}

No contamos con datos nacionales de la incidencia de mola invasora, pero se considera que aproximadamente un 10% de las mujeres con molas hidatiformes presentarán este tipo de neoplasia.

El coriocarcinoma constituye la variedad más temida de enfermedad trofoblástica porque con facilidad se extiende fuera del útero. Las metástasis se desarrollan de ma-

nera temprana, con mayor frecuencia por vía hematógena, siendo los sitios más frecuentes pulmón, vagina, hígado, ovarios, cerebro e intestino. Si bien no existen datos nacionales, se describe en Europa y Norteamérica una incidencia de 1 cada 40.000-50.000 embarazos. Un 25% ocurre posterior a abortos, 24% posterior a embarazos de término, y el resto luego de embarazos molares. Se estima que este tumor comprende aproximadamente el 5% de todas las NTG.⁸

El tumor del sitio placentario es una variante rara del coriocarcinoma, poco frecuente. Se origina a partir del trofoblasto intermedio del corion extravellositario de las membranas fetales. Presenta un potencial muy agresivo capaz de producir metástasis, siendo la mayor causante de mortalidad dentro de las NTG. La principal vía de metástasis es por vía linfática. El 60% se produce luego de un embarazo de término, el resto posterior a abortos o molas. Es característico de este tumor el predominio de células citotrofoblásticas, y en inmunohistoquímica se encuentran células productoras de prolactina y pocas de gonadotropinas, por lo que la β hCG se encuentra variable o ausente. Menos del 1% de las pacientes con ETG presenta esta variante, la cual corresponde a un 0,1-2% de todas las NTG. En contraste con otros tumores trofoblásticos, es relativamente insensible a la quimioterapia.

El tumor trofoblástico epitelial (TTE), al igual que el TSP, se origina a partir del trofoblasto intermedio del corion extravellositario de las membranas fetales. Se considera un tumor vinculado histogenéticamente al TSP, con presentación clínica similar, con capacidad de invasión focal y metástasis a distancia. Puede coexistir con otras NTG como coriocarcinoma o TSP. Corresponde a < 1% de las NTG. Se consideran factores de ries-

go para desarrollar ETG los extremos de la edad fértil como la adolescencia temprana y la edad próxima a los 40 años, el antecedente de un embarazo molar, así como factores dietéticos vinculados a una ingesta pobre en proteínas y betacarotenos y el déficit de vitamina A.^{1,3,6,9}

Dentro de las formas de presentación clínica de la ETG se encuentran la metrorragia del primer trimestre de embarazo; la expulsión de vesículas hidrópicas, poco frecuente pero patognomónicas; hiperémesis gravídica debido a los altos niveles de β hCG; síndrome preeclampsia eclampsia precoz; elementos clínicos de hipertiroidismo secundario a niveles elevados de β hCG; distrés respiratorio en casos de diseminación a distancia con afectación pulmonar.^{6,10} En el caso de nuestra paciente estuvo presente la emesis gravídica, aunque no de tal entidad que le ocasionara repercusión hidroelectrolítica ni adelgazamiento.

En el examen físico se puede encontrar altura uterina discordante en más para la edad gestacional, causado por el volumen del tejido coriónico, así como también por la existencia de coágulos retenidos dentro de la cavidad. Un porcentaje de pacientes asocia masas anexiales que corresponden a quistes tecaluteínicos, generalmente bilaterales y multiloculares, que se atribuyen a altos niveles de β hCG.¹¹

El diagnóstico de sospecha se realiza mediante estudios complementarios, como la determinación cuantitativa de β hCG, los niveles usualmente mayores a 100,000 mUI/mL^{1,3}, como ocurrió en esta paciente, con un valor de β HCG inicial de 478.400 mUI/ml. Están indicados estudios de imagen como la ecografía abdominal o transvaginal, o la resonancia magnética.

El diagnóstico de confirmación de NTG se

realiza mediante estudio histológico. El mismo no se realiza rutinariamente, ya que ante la sospecha analítica y de imagen se instaura un tratamiento citostático, no siendo necesaria la intervención quirúrgica en todos los casos.^{9,12}

Los estudios complementarios a solicitar son hemograma, grupo sanguíneo, crisis, función renal y hepatocítica. Función tiroidea si presenta clínica de afectación como taquicardia, hipertensión, hiperreflexia, temblores, que se presentan con una incidencia menor al 10% de las ETG. Radiografía de tórax, descartando compromiso por invasión pulmonar. En caso de sospecha de enfermedad metastásica se debe complementar con tomografía axial computarizada de cráneo, tórax y abdomen.

En cuanto al manejo terapéutico de mola hidatiforme tanto parcial como completa, la evacuación uterina es el pilar de tratamiento, siendo el legrado aspirativo bajo guía ecográfica el método de elección, independientemente del tamaño uterino. El tratamiento médico para la evacuación como el uso de misoprostol, mifepristona, oxitocina es controversial, siendo pocos los estudios que avalan su eficacia o seguridad en esta patología.³ La histerectomía es una opción alternativa en pacientes sin deseo concepcional, o en caso de emergencia ante una hemorragia aguda en el momento de la evacuación molar.

El seguimiento es un pilar importante en estas pacientes tras la evacuación molar, con el fin de diagnosticar y tratar a tiempo una posible NTG. Las recomendaciones indican que se deben realizar determinaciones seriadas de β HCG cuantitativas semanalmente hasta obtener tres valores normales consecutivos, luego con determinaciones mensuales durante seis meses, continuando luego bimensual por 6 meses más.¹²

En caso de tratamiento conservador es recomendable evitar el embarazo hasta un año libre de enfermedad, por lo que se debe asesorar a las pacientes con medidas anti-conceptivas durante el seguimiento. Se desaconseja el uso de dispositivos intrauterinos por el riesgo de perforación uterina, particularmente en las pacientes en la que existe invasión uterina.^{3,6,9}

La NTG se define por valores de β hCG estables, crecientes o elevados de forma prolongada tras la evacuación de una mola. Los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para establecer el diagnóstico de NTG postmolar son:

1. Niveles de β hCG mantenidos en la meseta (\pm 10%) en cuatro mediciones, durante un mínimo de tres semanas.
2. Aumento del nivel de β hCG del 10% o superior en tres o más valores durante un mínimo de dos semanas.
3. Persistencia de β hCG más de 6 meses después de la evacuación de la mola.³

Respecto al tratamiento, las recomendaciones terapéuticas se basan en el estadio, y el puntaje y clasificación de riesgo de NTG mediante una combinación de lo propuesto

por la FIGO y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las pacientes deben ser clasificadas con un estadio, y un puntaje para establecer si se trata de una NTG de bajo riesgo o alto riesgo.³ La clasificación según la FIGO en el año 2000 establece cuatro estadios:

- **Estadio I:** β hCG persistentemente elevada. Enfermedad confinada al útero.
- **Estadio II:** Enfermedad que se extiende a los anexos o a la vagina, pero limitados a estructuras genitales.
- **Estadio III:** Metástasis pulmonares en radiografía de tórax, con o sin compromiso uterino, pélvico, o vaginal.
- **Estadio IV:** Enfermedad metastásica fuera de los pulmones, pelvis o vagina.^{3,13}

Luego se debe determinar si la NTG es de bajo o alto riesgo según factores pronósticos de la OMS adaptados por la FIGO. (Tabla 1).

Puntaje menor o igual a 6 corresponde a una NTG de bajo riesgo. Mayor o igual a 7 se trata de una NTG de alto riesgo.³

El caso clínico reportado en este trabajo corresponde a una NTG de bajo riesgo, por presentar β hCG entre 10^3 - 10^4 y tamaño tumoral mayor (incluyendo útero) mayor a 5

Tabla 1.

Corte axial de RM pelvis donde se evidencia útero con tumoración heterogénea con márgenes mal delimitados indistintos entre tumor y miometrio (A). Mola invasora.

Factores pronósticos	Puntaje			
	0	1	2	4
Edad	<40	>39	-	-
Antecedentes de embarazo	Mola hidatiforme	Aborto	Embarazo de término	-
Período intergenésico (meses)	<4	4-6	7-12	>12
β HCG previo tratamiento (mU/mL)	<103	103-<104	104-<105	>105
Tamaño tumoral mayor, incluyendo útero (cm)	<3	3-4	>5	-
Metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Estómago, intestino	Cerebro, hígado
Número de metástasis identificadas	0	1-4	5-8	-
Quimioterapia fallida previa	-	-	1 droga	2 o más drogas

cm, por lo que corresponde un puntaje de 4. Dentro de los estadios de la FIGO corresponde al Estadio I por presentar β hCG persistentemente elevada y enfermedad confinada al útero.

Según pautas de oncología de nuestro país, el tratamiento de elección es el uso de monoquimioterapia con metotrexate o actinomicina D; ambas presentan altas tasas de curación. La tasa global de curación entre las pacientes con NTG no metastásica y de bajo riesgo es de casi el 100%. Se ha demostrado que con la administración de 2 o 3 ciclos adicionales a la remisión, las tasas de recidiva son inferiores al 5%. Sin embargo, en este caso, la paciente optó por realizar tratamiento quirúrgico radical con histerectomía total con preservación de ovarios, con eventual tratamiento adyuvante con metotrexate según el seguimiento con β hCG, la cual ha sido indetectable desde la cuarta semana del postoperatorio.^{1,3,5}

En cuanto a las NTG de alto riesgo, dada la alta tasa de resistencia a la monoquimioterapia se prefiere el uso de varias drogas como primera línea. De ser posible, estas pacientes deben ser tratadas en centros de referencia por profesionales con experiencia.³ El régimen elegido en estas pacientes es etopósido, metotrexate y actinomicina D, alternando con ciclofosfamida y vincristina. Con quimioterapia se obtienen buenas tasas de respuesta completa y supervivencia a largo plazo.

La mayoría de las pacientes con NTG pueden ser curadas con un tratamiento oportuno de quimioterapia y complementadas con la cirugía según la evaluación personalizada de cada paciente. La histerectomía total con conservación de ovarios es una opción de tratamiento cuando la paciente no presenta deseo concepcional.^{1,3,11}

CONCLUSIONES

El seguimiento con β hCG es un pilar tras la evacuación molar, con el fin de diagnosticar y tratar a tiempo una posible neoplasia trofoblástica gestacional.

Es necesario un diagnóstico precoz de neoplasia trofoblástica gestacional ya que un atraso en el mismo supondría una respuesta disminuida al tratamiento, mientras que un tratamiento oportuno se asocia a una alta tasa de curación, así como a la posibilidad de preservar la capacidad reproductiva de la mujer (si lo desea).

Agradecimientos

Al Dr. Gualberto Arribelz, por su contribución en el análisis y revisión del caso clínico, así como a los integrantes de los Servicios de Ginecología y Oncología del Hospital Escuela del Litoral.

Bibliografía

1. Espinoza A. FR,ST. Actualización en patología trofoblástica gestacional: mola hidatiforme y neoplasias. Revista Médica Sinergia. 2019 Mayo; 4(5).
2. J. E, A. L. Enfermedad trofoblástica gestacional. aspectos clínicos y morfológicos. Revista Española de Patología. 2002; 35(2).
3. Servicio de oncología clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR. Pautas de Oncología Medica para el diagnostico, tratamiento sistémico y seguimiento. In Enfermedades del trofoblasto; Noviembre 2019; Montevideo.
4. De la Rosa H.;Wamba R.; Usandizaga J. Mola invasora y abdomen agudo: a propósito de un caso. Bilbao, España.: Servicio de Ginecología. Hospital de Basurto..
5. R. M. Mola Invasiva; presentación de un caso.. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2016; 42(3).
6. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstericia. Consenso FASGO Enfermedad Trofoblastica Gestacional. Revista de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. 2016 Junio; 15(1).
7. Z. Frías; L., Melero; M., Merchán; M, Vieites Pérez; A., Calderón; C.,

Neoplasia trofoblástica gestacional: mola invasora. Reporte de un caso clínico
Archivos de Ginecología y Obstetricia. 2022; Volumen 60, número 1: 77-86

- González; M., Martínez. Mola invasiva en adolescente de 13 años. Aspectos fundamentales del diagnóstico y tratamiento. Ginecología y Obstetricia Mexico. 2020 abril; 88(4).
8. Ramírez K; Muñoz M.; Flores M.; Cok J. Coriocarcinoma. reporte de 3 casos.. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2016 setiembre; 62(3).
9. Hospital Clinic. Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona. Protocolo Manejo de la Mola Hidatiforme. In ; 2019; Barcelona, España. p. www.medicinafetalbarcelona.org.
10. Arriagada R.; Novoa R.; Urrutua P. Mola hidatiforme completa con preeclampsia e hipertiroidismo: presentación clásica. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2017 Febrero; 82(1).
11. John L. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology ,pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease,and management of hydatiform mole. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010 December;; p. 531-539.
12. Duron R. BP. Enfermedad trofobástica gestacional; Revisión Bibliográfica.. Medicina Legal de Costa Rica. 2018 Marzo; 35(1).
13. Grases F. TF. Enfermedad trofoblastica de la gestación. Revisión. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 2004 Junio; 64(2).

Archivos de Ginecología y Obstetricia (AGO)

Órgano 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 impresa 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: 5ª ed. 6ª ed. 5^{me} 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 Gineco-tológica 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 indicarão 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 ríguroso 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.

